

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-516756

(P2001-516756A)

(43) 公表日 平成13年10月2日 (2001.10.2)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ノート* (参考)
C 0 7 D 401/04		C 0 7 D 401/04	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/4709		A 6 1 K 31/4709	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/04		A 6 1 P 31/04	
// (C 0 7 D 401/04		(C 0 7 D 401/04	
207: 14		207: 14	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 80 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-511763(P2000-511763)
 (86) (22) 出願日 平成10年9月15日 (1998.9.15)
 (85) 翻訳文提出日 平成12年3月15日 (2000.3.15)
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 8 / 1 9 1 3 8
 (87) 国際公開番号 W O 9 9 / 1 4 2 1 4
 (87) 国際公開日 平成11年3月25日 (1999.3.25)
 (31) 優先権主張番号 6 0 / 0 5 8 , 8 9 1
 (32) 優先日 平成9年9月15日 (1997.9.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)
 (31) 優先権主張番号 0 9 / 1 3 9 , 8 5 9
 (32) 優先日 平成10年8月25日 (1998.8.25)
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 ザ プロクター アンド ギャンブル カ
ンパニー
アメリカ合衆国オハイオ州, シンシナティ
ー, ワン プロクター アンド ギャンブ
ル プラザ (番地なし)
 (72) 発明者 レドウスル ベノイト
アメリカ合衆国 45040 オハイオ州 メ
イソン インディアンウッド プールパー
ド 6569
 (74) 代理人 弁理士 谷 義一 (外2名)

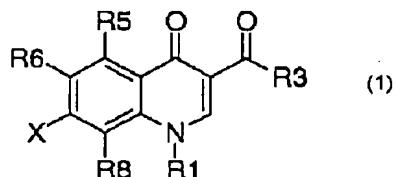
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗微生物キノロン類、その組成物およびその使用

(57) 【要約】

本発明は、新規な抗微生物剤である式 (1) の化合物
 (式中の X、R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ は特許請
 求の範囲で定義する) と、その光学異性体、ジアステレ
 オマー、またはエナンチオマーと、薬剤学的に許容され
 得るその塩、その水和物、生物加水分解可能なそのエス
 テル、アミドおよびイミドと、このような化合物の組成
 物および使用とに関する。本発明は、抗微生物剤として
 使用するこれらの化合物から得られる化合物にも関す
 る。

【化27】

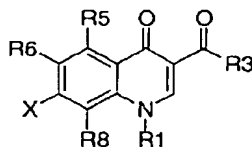


式 1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下の化学式を有する化合物、

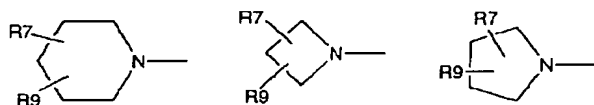
【化1】



(上式で、

(a) Xは、

【化2】



から選択され；

(b) R1は、C₃～C₅シクロアルキル、C₁～C₂アルカニル、C₂～C₃直鎖アルケニル、C₃～C₄分枝アルカニルまたはC₃～C₄分枝アルケニル（これらのアルキル部分またはシクロアルキル部分はいずれも非置換であるか1～3つのフロオロで置換されている）；およびフェニル（該フェニルは、非置換であるか、1～3つのフロオロで置換されているか、4位に1つのヒドロキシで置換されている）から選択され；

(c) R3は、水素またはヒドロキシであり；

(d) R5は、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、C₁～C₂アルカニル、C₂アルケニル、およびメトキシ（これらのアルキル部分およびメトキシ部分はいずれも非置換であるか1～3つのフロオロで置換されている）から選択され；

(e) R6は、水素、ヒドロキシ、アミノカルボニル、ブロモ、シアノ、C₁～C₂アルカニル、C₂～C₄アルケニルまたはC₂～C₄アルキニル（これらのアルキル部分はいずれも非置換であるか1～3つのフロオロで置換され、これらのメチル部分またはエチル部分は任意選択で1つのヒドロキシまたは1つのアミノで置換されている）から選択され；

(f) R8は、クロロ、ブロモ、メトキシ、メチルチオ、C₁～C₂アルカニル、

C₂～C₄アルケニル（これらのアルキル部分、メトキシ部分、およびメチルチオ部分はいずれも非置換であるか1～3つのフロオロで置換されている）から選択され；

（g）R 7は、Xの環窒素と隣り合っていないXの環炭素に結合したアミノ（該アミノは、非置換であるか1つまたは2つのC₁～C₃アルカニルで置換されている）；またはXの任意の環炭素に結合した、1つのアミノ（該アミノは非置換であるか1つまたは2つのC₁～C₃アルカニルで置換されている）で置換されたC₁～C₃アルカニルであるアミノアルカニルであり；

（h）各々のR 9は、水素、C₁～C₄アルカニル、C₂～C₆アルケニルまたはC₂～C₆アルキニル、およびC₃～C₆縮合またはスピロ環式アルキル環（これらのアルキル部分はいずれも非置換であるか1～3つのフロオロで置換されている）から独立して選択され；

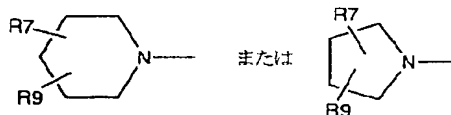
（j）（g）に示したR 7部分と（h）に示したR 9部分とが任意選択で結合して、（a）に示した窒素を含有する環と縮合環またはスピロ環を形成してもよく、該縮合環またはスピロ環は2～5つの環炭素と0または1つの環窒素とを含むが、これらの環が縮合している場合にはR 8はクロロ以外またはブロモ以外である。）

またはその光学異性体、ジアステレオマー、またはエナンチオマー；薬剤学的に許容され得るその塩、その水和物、または生物加水分解可能なそのエステル、アミドまたはイミドであることを特徴とする化合物。

【請求項2】 請求項1に記載の化合物であって、

（a）Xは、

【化3】



から選択され；

（b）R 3はヒドロキシであり；

（c）R 1は、C₃～C₅シクロアルカニル、メチル、エチル、エテニル、イソブ

ロピル、イソプロペニル、イソブチル、イソブテニル、*t*-ブチル（これらのアルキル部分またはシクロアルカニル部分はいずれも非置換であるか1～3つのフロオロで置換されている）；およびフェニル（該フェニルは、非置換であるか、1～3つのフロオロで置換されているか、4位に1つのヒドロキシで置換されている）から選択され；好ましくはシクロプロピル、エチル、1～3つのフロオロで置換されたフェニル、および4-ヒドロキシフェニルから選択され；

(d) R⁵は、水素、ヒドロキシ、アミノ、フロオロ、クロロ、ブロモ、およびメチル（該メチルは非置換であるか1～3つのフロオロで置換されている）から選択され；好ましくは、水素、ヒドロキシ、クロロ、ブロモ、アミノ、およびメチル（該メチルは非置換であるか1～3つのフロオロで置換されている）から選択され；

(e) R⁶は、水素、ヒドロキシ、アミノ-カルボニル、ブロモ、シアノ、メチル、およびエテニル（該エテニルは非置換であるか1～3つのフロオロで置換され、該メチルは非置換であるか1つのヒドロキシまたは1つのアミノまたは1～3つのフロオロで置換されている）から選択され；好ましくは、水素、ヒドロキシ、およびメチル（該メチルは非置換であるか1～3つのフロオロで置換されている）から選択され；

(f) R⁸は、クロロ、ブロモ、非置換であるか1～3つのフロオロで置換されているメトキシまたはメチルチオ、および非置換であるか1～3つのフロオロで置換されているメチルから選択され；好ましくは、クロロ、メトキシ、メチルチオ、モノフロオロメチル、ジフルオロメチル、およびトリフロオロメチルから選択され、

(g) R⁷は、アミノ（該アミノは非置換であるかC₁～C₃アルカニルで置換されているか2つのメチルで置換されている）；または1つのアミノ（該アミノは非置換であるか1つのメチル、エチル、またはジメチルで置換されている）で置換されたメチル、エチル、もしくはイソプロピルであるアミノアルカニルであり；好ましくはR⁷はアミノ、メチルアミノ、アミノメチル、メチルアミノメチル、1-アミノエチル、1-メチルアミノエチル、1-アミノ-1-メチルエチル、および1-メチルアミノ-1-メチルエチルから選択され；

(h) 2つ以下のX環炭素は該炭素に結合している水素でないR 9を有しており；好ましくは水素でないR 9はメチル、エチル、ジメチル、またはスピロシクロプロピルから選択されることを特徴とする化合物。

【請求項3】 請求項1または請求項2に記載の化合物であって、

(a) R 1は、非置換であるか1～3つのフロオロで置換されたシクロプロピルまたはエチルであり；好ましくはシクロプロピルであり；

(b) R 5は、水素、ヒドロキシ、アミノ、およびメチルから選択され；好ましくは、水素であり；

(c) R 6は、水素であり；

(d) R 8は、メトキシ、メチルチオ、またはクロロであり；好ましくはメトキシまたはメチルチオであり；

(e) 1つのみのX環炭素は水素でないR 9を有しており、該水素でないR 9は好ましくはメチルまたはジメチルまたはスピロシクロプロピルであり；好ましくはR 9はいずれも水素であることを特徴とする化合物。

【請求項4】 R 8はメトキシであることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】 請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物であって、Xはピロリジニル環を含み、R 7はアミノメチル、メチルアミノメチル、1-アミノエチル、1-メチルアミノエチル、1-アミノ-1-メチルエチル、および1-メチルアミノ-1-メチルエチルから選択されることが好ましいアミノアルカニルであることを特徴とする化合物。

【請求項6】 請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物であって、Xはピペリジニル環を含み、R 7はアミノまたはメチルアミノであることが好ましい非置換または置換アミノであることを特徴とする化合物。

【請求項7】 請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物であって、R 9はいずれも水素であるか、あるいはXがピロリジニル環を含むならば水素でないR 9はいずれも環窒素と隣り合った環炭素に結合していることを特徴とする化合

物。

【請求項8】 以下から選択される化合物または薬剤学的に許容され得るその塩：

7- [3R- (1S-アミノエチルピロリジニル)] -1-エチル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸；

7- [3R- (1S-アミノエチルピロリジニル) -1- (2-フロオロエチル)] -1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸；

7- [3R- (1S-アミノエチルピロリジニル)] -1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸；

7- [3R- (1S-メチルアミノエチルピロリジニル)] -1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸；

7- [3R- (1-アミノ-メチルエチルピロリジニル)] -1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸；

7- [3R- (1-メチルアミノ-メチルエチルピロリジニル)] -1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸；

7- [3R- (1S-アミノエチル-5-メチル-ピロリジニル)] -1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸；

7- [3R- (1S-アミノエチル-5, 5-ジメチル-ピロリジニル)] -1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸；

7- [3R- (1-アミノメチルエチル-5, 5-ジメチル-ピロリジニル)] -1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸；

7- [3R- (1S-メチルアミノエチル-5, 5-ジメチル-ピロリジニル)] -1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸；

7- [3R- (1-メチルアミノメチルエチル-5, 5-ジメチル-ピロリジニル)] -1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸;

7- [3R- (1S-アミノエチル-5-エチル-ピロリジニル)] -1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸;

7- [3R- (1-アミノメチルエチル-5-エチル-ピロリジニル)] -1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸;

7- [3R- (1S-メチルアミノエチル-5-エチル-ピロリジニル)] -1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸;

7- [3R- (1-メチルアミノメチルエチル-5-エチル-ピロリジニル)] -1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸;

7- [3R- (1-アミノ-1-シクロプロピル-メチルピロリジニル)] -1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸;

7- [6R- (1S-アミノエチル) -4-アザスピロ [2. 4] ヘプタニル] -1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸;

7- [6R- (1S-メチルアミノエチル) -4-アザスピロ [2. 4] ヘプタニル] -1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸;

7- [6R- (1S-アミノ-メチルエチル) -4-アザスピロ [2. 4] ヘプタニル] -1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸;

7- [6R- (1S-メチルアミノ-メチルエチル) -4-アザスピロ [2. 4] ヘプタニル] -1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-

オキソ-3-キノリンカルボン酸；

7-[3-アミノピペリジニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸；

7-[3-メチルアミノピペリジニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸；

7-[3-アミノ-4-メチル-ピペリジニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸；

7-[3-アミノ-4-エチル-ピペリジニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸；

7-[3-アミノ-6,6-ジメチル-ピペリジニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸；

7-[3-アミノ-6-メチル-ピペリジニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸；

7-[6-アミノ-4-アザスピロ[2.5]-オクタニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸；

7-[7-アミノ-5-アザスピロ[2.5]-オクタニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸；

7-[4-アミノ-6-アザスピロ[2.5]-オクタニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸。

【請求項9】 (a) 安全かつ有効な量の請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物と

(b) 薬剤学的に許容され得る賦形剤とを含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項10】 微生物感染症の予防用または治療用の薬剤製造のための請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本対象発明は新規な抗微生物化合物、それらの組成物およびそれらの使用に関する。

【0002】

(背景)

化学文献および医学文献には、抗微生物剤といわれる化合物、すなわちバクテリアなどの微生物の増殖または複製を阻害し抑制することができる化合物が記載されている。例えば、そのような抗菌剤およびその他の抗微生物剤は、Antibiotics, Chemotherapeutics, and Antibacterial Agents for Disease Control (M. Grayson, editor, 1982), および E. Gale ら, The Molecular Basis of Antibiotic Action 2d edition (1981) に記述されている。

【0003】

これらの抗菌剤の作用の機構は異なる。しかしながら、それらは、一般に1つ以上の次の方法により、すなわち：細胞壁合成または修復を阻害することにより；細胞壁の透過性を変えることにより；タンパク質合成を阻害することにより；核酸合成を阻害することにより機能するものと信じられている。例えば、ペーラクトラム抗菌剤は、細胞壁合成を担うバクテリア中の生来的なペニシリン結合タンパク質 (PBP) を阻害することにより作用する。別の具体例として、キノロン類は、少なくとも一部において、DNAの合成を阻害しそれにより細胞複製を阻害することにより作用する。

【0004】

抗微生物剤の薬理学的特徴および所与の医療での使用に対する適性は異なる。例えば、抗微生物剤の種類（およびある種類に含まれる構成員）は、1) 異なる種類の微生物に対するそれらの相対的効力、2) 微生物抵抗性の発達に対する感受性、および3) バイオアベイラビリティや生物分布 (biodistribution)

tion)などの薬理学的特徴によって異なる。したがって、所与の医療状況における適当な抗菌剤（またはその他の抗微生物剤）の選択には、扱う微生物の種類、所望の投与方法、治療する感染症の場所、およびその他の考慮事項を含む、多くの要因が関与する。

【0005】

しかしながら、抗微生物剤を改良するためのそのような試みには不定の結果が生じる。実は、抗微生物活性のスペクトルの持続期間、微生物抵抗性の回避、および薬理学において本当に医療上許容され得る抗微生物剤はほとんどない。したがって、抵抗性を有する微生物に有効なブロードスペクトル抗微生物剤への必要性は続いている。

【0006】

ある1, 4-ジヒドロキノロン、ナフチリジンまたは関連する複素環部分は、抗微生物活性を有することが当該技術分野で知られており、以下の次のレファレンスに記述されている：R. Albrecht, Prog. Drug Research, 21巻, 9頁(1977)；J. Wolfsonら, 「フルオロキノロン類：構造、作用と抵抗性のメカニズム、およびIn Vitroにおける活性のスペクトル」"The Fluoroquinolones: Structures, Mechanisms of Action and Resistance, and Spectra of Activity In Vitro", Antimicrob. Agents and Chemother., 28, 581頁(1985)；G. Klopmanら, Antimicrob. Agents and Chemother., 31巻, 1831頁(1987)；M. P. Wentlandら, Ann. Rep. Med. Chem., 20巻, 145頁(1986)；J. B. Cornettら, Ann. Rep. Med. Chem., 21巻, 139頁(1986)；P. B. Fernandesら, Ann. Rep. Med. Chem., 22巻, 117頁(1987)；A. Kogaら, 「抗菌性ある6, 7-および7, 8-二置換の1-アルキル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-カルボン酸」"Structure-Activity Relationships of Antiba

cterial 6, 7- and 7, 8-Disubstituted 1-alkyl-1, 4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acids", J. Med. Chem., 23巻, 1358-1363頁 (1980); J. M. Domagalaら, J. Med. Chem., 31巻, 991頁 (1988); T. Rosenら, J. Med. Chem., 31巻, 1586頁 (1988); T. Rosenら, J. Med. Chem., 31巻, 1598頁 (1988); B. Ledoussalら, 「6-フルオロ置換でないキノロン抗菌剤：構造と活性」 "Non 6-Fluoro Substituted Quinolone Antibacterials: Structure and Activity", J. Med. Chem., 35巻, 198-200頁 (1992); J. M. Domagalaら, 「新しい7-[3-(1-アミノエチル)-1-ピロリジニル] 側鎖を含有するキノロン抗菌剤：1-アミノエチル部分とその立体化学配置の、潜在能力およびin Vivoにおける効力に対する効果」 "Quinolone Antibacterials Containing the New 7-[3-(1-Aminoethyl)-1-pyrrolidinyl] Side Chain: The Effects of the 1-Aminoethyl Moiety and Its Stereochemical Configurations on Potency and in Vivo Efficacy", J. Med. Chem., 36巻, 871-882頁 (1993); Hagenら, 「新しい7-[3-(1-アミノエチル)-1-ピロリジニル] 部分を含有する新規なキノロン類の合成および抗菌活性。経口活性が優れ副作用の可能性の低いグラム陽性剤」 "Synthesis and Antibacterial Activity of New Quinolones Containing a 7-[3-(1-Amino-1-methylethyl)-1-pyrrolidinyl] Moiety. Gram Positive Agents with Excellent Oral Activity and Low Side-Effect Potential", J. Med. Chem. 37巻, 733-738頁 (1994); V.

Cecchettiら, 「6-アミノキノロン類の研究: 6-アミノ-8-メチルキノロン類の合成および抗菌性の評価」 "Studies on 6-Aminoquinolones: Synthesis and Antibacterial Evaluation of 6-Amino-8-methylquinolones", J. Med. Chem., 39巻, 436-445頁(1996); V. Cecchettiら, 「抗菌剤による化学療法における新規なリード化合物としての可能性ある6-デフルオロ-8-メチルキノロン類」 "Potent 6-Desfluoro-8-methylquinolones as New Lead Compounds in Antibacterial Chemotherapy", J. Med. Chem., 39巻, 4952-4957頁(1996); Hongら, 「新規な5-アミノ-6-メチルキノロン抗菌剤: 新たな種類の6-フルオロでないキノロン類」 "Novel 5-Amino-6-methylquinolone Antibacterials: a New Class of Non-6-fluoroquinolones", Bioorg. of Med. Chem. Let., 7巻, 1875-1878頁(1997); Groheによる米国特許第4, 844, 902号1999年7月4日; Hagen&Sutoによる米国特許第5, 072, 001号, 1991年12月10日; Demuth&Whiteによる米国特許第5, 328, 908号, 1994年7月12日; Bartelら米国特許第5, 457, 104号, 1995年10月10日; Philippsらによる米国特許第5, 556, 979号, 1996年9月17日; 1993年12月1日に公開されたUbe Ind. のヨーロッパ特許出願第572, 259; 1997年5月28日に公開されたToyama Chem. Co. の公開されたヨーロッパ特許出願第775, 702号; 1995年3月1日に公開されたKyorin Pharm. Co. の日本特許公報第62/255, 482号。

【0007】

キノロン類の構造-活性関係は、10年以上詳細な研究の対象となってきた。これらの研究の結果、官能化したキノロン環上に特異な部位を有しているあ

る構造がその他の構造よりも顕著な利点を有することが当業者により決定されている。例えば、A. Kogaら、「抗菌性ある6, 7-および7, 8-二置換の1-アルキル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-カルボン酸」"Structure-Activity Relationships of Antibacterial 6, 7- and 7, 8-Disubstituted 1-alkyl-1, 4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acids", J. Med. Chem., 23巻, 1358-1363頁(1980) (Koga) には、6-および8-キノロニル位の非等価体と、6-キノロニル位における置換の重要性が開示している。Koga には、6-フロオロ、8-水素置換は、6-水素、8-フロオロまたはハロよりも優れていることが実施例により実証されているようである。おそらく、この領域におけるこの初段階の構造活性の研究の結果として、当該技術分野では次世代のキノロン類を提供するために6-フッ素化構造に焦点が当てられている。この領域の働きにもかかわらず、要望を十分に満たす抗菌剤としてのキノロン類はまだ開発されていない。

【0008】

抗生物質治療に抵抗性を示す細菌感染症の具体例は過去に報告されており、それらは今や、先進国における一般公衆の健康にとって大きな恐怖である。微生物抵抗性の発達（おそらく長期間抗菌剤を多用したことによる結果であろう）は医療科学において関心が高い。「抵抗性」とは、所与の微生物種の集団の中で、所与の抗微生物剤の作用に対して感受性がより低い、微生物の存在として定義することができる。この抵抗性は、感染症の率が比較的高く、抗菌剤の多様が通常である、病院や看護棟などの環境においては特に関心があることである。例えば、W. Sanders, Jr. ら、「誘発性ベクターラクタマーゼ：より新しいセファロスポリンの使用への医療的または疫学的示唆」"Inducible Beta-lactamases: Clinical and Epidemiologic Implications for Use of Newer Cephalosporins", Reviews of Infectious Diseases 830頁(1988)を参照のこと。

【0009】

病原性バクテリアは、細菌酵素による抗生物質の不活性化（例えば、 β -ラクタマーゼはペニシリンやセファロスポリンを加水分解する）；流出ポンプ（efflux pump）を用いた抗生物質の除去；突然変異および遺伝子組換えによる抗生物質中の標的物の修飾（例えば、*Neisseria gonorrhoeae*でのペニシリンー抵抗性）；および外部から容易に転移する遺伝子を獲得して抵抗性ある標的物を生成すること（例えば、*Staphylococcus aureus*でのメチシリンー抵抗性）を含む、いくつかの異なる機構により抵抗性を獲得することが知られている。ほとんどすべての市販の抗生物質に抵抗性を有する、バンコマイシンー抵抗性エンテロコッカス・ファエシウム（*Enterococcus faecium*）などのあるグラム陽性病原体も存在する。

【0010】

したがって、現存の抗菌剤は抵抗性の恐怖を克服することにおいてその能力が限られている。したがって、抵抗性を有する微生物に対して市販的に用いることが可能な有用な特性を有するキノロン類を提供することは有益なことであろう。

【0011】

（本発明の目的）

本対象発明の目的は、ブロードスペクトルの微生物、特にバクテリアに有効な、キノロンおよびキノロニル抗微生物化合物を提供することである。

【0012】

さらに本発明の目的は、キノロンー抵抗性を有する微生物に有効な、そのような抗微生物剤を提供する。

【0013】

（本発明の概要）

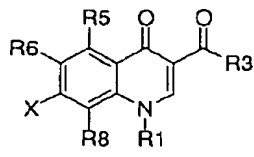
我々は、抵抗性を有する微生物に有効であり、当該技術分野のものよりも有意な活性上の利点を与える、新規な一連のキノロンおよびキノロニル化合物を見つけた。さらに、我々は、これらのキノロンおよびキノロニル化合物が、当該技術分野では認められている構造／活性関係とは別のものであることを見出した。

【0014】

本発明は、下記の式の化合物、

【0015】

【化4】



式 1

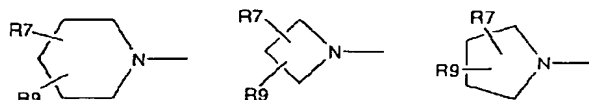
【0016】

(上式で、

(a) Xは、

【0017】

【化5】



【0018】

から選択され；

(b) R 1 は、C₃～約C₅シクロアルキル、C₁～約C₂アルカニル、C₂～約C₃直鎖アルケニル、C₃～約C₄分枝アルカニルまたはC₃～約C₄分枝アルケニル（これらのアルキル部分（a l k y l m o e t i e s）またはシクロアルキル部分はいずれも非置換であるか1～約3つのフロオロで置換され）；およびフェニル（該フェニルは、非置換であるか、1～約3つのフロオロで置換されているか、4位に1つのヒドロキシで置換されている）から選択され；

(c) R 3 は、水素またはヒドロキシであり；

(d) R 5 は、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、C₁～約C₂アルカニル、C₂アルケニル、およびメトキシ（アルキル部分はいずれも非置換であるか、1～約3つのフロオロで置換され）から選択され、；

(e) R 6 は、水素、ヒドロキシ、アミノカルボニル、ブロモ、シアノ、C₁

～約C₂アルカニル、C₂～約C₄アルケニルまたはC₂～約C₄アルキニル（これらのアルキル部分はいずれも非置換であるか1～約3つのフロオロで置換され、これらのメチル部分またはエチル部分は任意選択で1つのヒドロキシまたは1つのアミノで置換されている）から選択され；

（f）R 8は、クロロ、ブロモ、メトキシ、C₁～約C₂アルカニル、C₂～約C₄アルケニル（これらのアルキル部分はいずれも非置換であるか1～約3つのフロオロで置換されている）から選択され；

（g）R 7は、Xの環窒素と隣り合っていないXの環炭素に結合したアミノ（該アミノは、非置換であるか1つもしくは2つのC₁～約C₃アルカニルで置換されている）；またはXの任意の環炭素に結合したアミノアルカニルであって、1つのアミノ（該アミノは非置換であるか、1つまたは2つのC₁～約C₃アルカニルで置換されている）で置換されたC₁～約C₃アルカニルである該アミノアルカニルであり；

（h）各々のR 9は、水素、C₁～約C₄アルカニル、C₂～約C₆アルケニルまたはC₂～約C₆アルキニル、およびC₃～約C₆縮合またはスピロ環式アルキル環（これらのアルキル部分はいずれも非置換であるか、1～約3つのフロオロで置換されている）から独立して選択され；

（j）（g）に記述したR 7部分および（h）に記述したR 9部分は任意選択で結合して（a）に示す窒素を含有する環と縮合環またはスピロ環を形成してもよく、該縮合環またはスピロ環は2～約5つの環炭素と0または1つの環窒素とを含むが、これらの環が縮合しているならば、R 8はクロロ以外またはブロモ以外であることが好ましい。）

【0019】

またはその光学異性体、ジアステレオマー、またはエナンチオマー；薬剤学的に許容され得るその塩、その水和物、または生物加水分解可能なそのエステル、アミドまたはイミドに関する。

【0020】

さらに、本発明の化合物を導入した化合物、または出発物質として本発明の化合物を用いた化合物も、本発明として企図される。

【0021】

本発明の化合物およびこれらの化合物を含む組成物は、微生物抵抗性に対する感受性が低く、毒性が少なく、薬理学的性質が向上しているという利点を有する、広範な病原性微生物に有効な抗微生物剤であることが見出された。

【0022】

(発明の詳細な説明)

本発明は、ある化合物、投与形態、該化合物をヒトまたはその他の動物対象に投与する方法を含む。したがって、本発明に用いられる特定の化合物および組成物は、薬剤学的に許容され得るものでなければならない。本明細書で用いる「薬剤学的に許容され得る」成分は、合理的な利益と危険性の比に比例して、不都合な副作用（毒性、刺激、およびアレルギー反応など）がなく、ヒトおよび／または動物での使用に適したものである。

【0023】

(用語の説明)

特に指摘しない限り、次の用語は本明細書中で用いる場合には指定した意味を有する。

【0024】

「アルカニル」は、非置換または置換の、直鎖または分枝の、飽和炭化水素鎖基であって、1～8つの炭素原子を有し、好ましくは1～4つの炭素原子を有する。好ましいアルカニル基には（例えば）メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、およびブチルが含まれる。

【0025】

「アルケニル」は、非置換または置換の、直鎖または分枝の、飽和炭化水素鎖基であって、2～8つの炭素原子を有し、好ましくは2～4つの炭素原子、および少なくとも1つの、好ましくは1つのみの、炭素-炭素二重結合を有する。

【0026】

「アルキニル」は、非置換または置換の、直鎖または分枝の、炭化水素鎖基2～8つの炭素原子、好ましくは2～4つの炭素原子、および少なくとも1つの、好ましくは1つのみの、炭素-炭素三重結合を有する。

【0027】

「アルキル」には、上で定義されたアルカニル、アルケニル、およびアルキニルが、それらの1つのみまたは2つに限定またはその他の制限をしない限り、含まれる。アルキルは、他の語の一部として用いられているときも上記の意味を有する：具体例は次のものである（例えば、アルキレン、ハロアルキル）。この語において、アルキルはアルカニル、アルケニル、またはアルキニルのいずれかによって置きかえてこの語の意味を狭めることもできる。

【0028】

「アルキレン」は、炭化水素二端基（diradical）である。好ましいアルキレンにはエチレンおよびメチレンが含まれる。

【0029】

「アミノ」は、非置換または置換の NH_2 である。

【0030】

「ハロアルキル」は、アルキル上に1つ以上のハロゲン（フロオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）をアルキルである。したがって、フロオロアルキルは、ハロアルキルの下位概念群の具体例である。

【0031】

「ヘテロ原子」は、窒素原子、硫黄原子または酸素原子である。1つ以上のヘテロ原子を含む基には、異なるヘテロ原子を含んでいてもよい。

【0032】

「ヘテロアルキル」は、非置換または置換の鎖状の基であり、炭素原子および少なくとも1つのヘテロ原子を含む2～8つの構成原子を有する。

【0033】

「炭素環」は、非置換または置換の、飽和、不飽和または芳香族の、炭化水素環基である。炭素環は、単環系であるか、縮合、架橋、またはスピロ多環系である。単環には3～9つの炭素原子、好ましくは3～6つの炭素原子が含まれる。多環には7～17つの炭素原子、好ましくは7～13つの炭素原子が含まれる。

【0034】

「シクロアルキル」は、飽和または不飽和の、芳香族ではない、炭素環基であ

る。好ましいシクロアルキル基は飽和であり、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチル、特にシクロプロピを含む。

【0035】

「複素環」は、非置換または置換の、飽和、不飽和または芳香族環の基であり、環中の炭素原子および1つ以上のヘテロ原子からなる。複素環は、単環系、または縮合、架橋、またはスピロ多環系である。単環には3～9つの炭素原子およびヘテロ原子、好ましくは3～6つの炭素原子およびヘテロ原子が含まれる。多環には、7～17つの炭素およびヘテロ原子、好ましくは7～13つの炭素およびヘテロ原子が含まれる。

【0036】

「アリール」は、非置換または置換の芳香族炭素環基である。好ましいアリール基には（例えば）フェニル、2、4-ジフロオロフェニル、4-ヒドロキシフェニル、トリル、キシリル、クメニル、およびナフチルが含まれる。好ましいアリールの置換基にはフロオロおよびヒドロキシが含まれる。

【0037】

「ヘテロアリール」は、非置換または置換の芳香族複素環基である。好ましいヘテロアリール基には、（例えば）チエニル、フリル、ピロリル、ピリジニル、ピラジニル、チアゾリル、キロリニル、ピリミジニル、およびテトラゾリルが含まれる。

【0038】

「アルコキシ」は、アルキルの炭化水素鎖置換基を有する酸素基である（すなわち、-O-アルキルまたは-O-アルカニル）。好ましいアルコキシ基は飽和であり、（例えば）メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびアリルオキシが含まれる。

【0039】

「アルキルアミノ」は、1つまたは2つのアルキル置換基を有するアミノ基である（例えば、-NH-アルキル）。アルキル基は、好ましくは飽和であり、（例えば）メチルおよびエチルを含む。

【0040】

「アリールアルキル」は、アリール基で置換されたアルキル基である。好ましいアリールアルキル基にはベンジルおよびフェニルエチルが含まれる。

【0041】

「アリールアミノ」は、アリール基で置換されたアミノ基である（例えば、 NH -フェニル）。

【0042】

「アリールオキシ」は、アリール置換基を有する酸素基である（例えば、 O -フェニル）。

【0043】

「アシル」または「カルボニル」は、カルボン酸からヒドロキシを除くことにより形成される基である（例えば、 $\text{R}-\text{C}(\text{O})-$ ）。好ましい基には、（例えば）ホルミル、ならびにアセチルおよびプロピオニルなどのアルキルアシル部分が含まれる。

【0044】

「アシルオキシ」は、アシル置換基を有する酸素基である（すなわち、 O -アシル）。例えば、 $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ である。

【0045】

「アシルアミノ」は、アシル置換基を有するアミノ基である（すなわち、 NH -アシル）。例えば、 $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ である。

【0046】

「ハロ」、「ハロゲン」、または「ハロゲン化物」は、クロロ、プロモ、フロオロ、またはヨードの基である。

【0047】

さらに、本明細書で用いられる「低級」炭化水素部分（例えば、「低級」アルキル）は、1～4つの炭素原子、好ましくは1～2つの炭素原子からなる炭化水素鎖である。

【0048】

「薬剤学的に許容され得る塩」は、本発明化合物上の任意の酸性（例えば、カルボキシル）基において形成された陽イオンの塩、または任意の塩基（例えば、

アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノなど) 基において形成された陰イオンの塩である。本発明の化合物の多くは中和されているため、どちらの塩も可能であり許容され得る。当該技術分野においてそのような塩は多数知られている。好ましい陽イオン塩には、アルカリ金属塩 (ナトリウムおよびカリウムなど)、アルカリ土類金属塩 (マグネシウムおよびカルシウムなど)、およびアンモニオなどの有機塩が含まれる。好ましい陰イオン塩には、ハロゲン化物、スルホン酸塩、炭酸塩、リン酸塩などが含まれる。そのような塩には、それまでにはなかった光学中心を与える付加塩を明確に企図する。例えば、キラル酒石酸塩は本発明の化合物から調製することができ、この定義にはそのようなキラル塩が含まれる。企図される塩は、患者たる動物、哺乳類またはヒトに投与される量において毒性がないものである。

【0049】

本発明の化合物は、酸付加塩を形成するのに十分に塩基性である。本化合物は、遊離塩基の形態と酸付加塩の形態の双方に有用であり、双方の形態は本発明の考慮範囲内のものである。酸付加塩は、ある場合においてより好都合な使用形態である。実際に、酸付加塩の形態の使用は本来的に活性成分の塩基の形態の使用になる。酸付加塩を調製するために用いる酸には、遊離塩基と化合したときに医学的に許容され得る塩を生成する酸が含まれることが好ましい。これらの塩は、遊離塩基に本来備わっている有益な特性が酸の陰イオンに起因する任意の副作用により損なわれてしまわないように、塩の医薬用量において哺乳類などの動物に比較的無害である陰イオンを有する。

【0050】

適当な酸付加塩の具体例には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、酢酸塩、トリフロオロ酢酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、ギ酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、アジピン酸塩、グルタル酸塩、乳酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ドデシル硫酸塩、シクロヘキサンスルファミン酸塩などが含まれるが、これらには限定されない。しかしながら、本発明の範囲に含まれるその他の適当な医学的

に許容され得る塩活性化合物は、その他の鉱酸および有機酸から得られる。塩基性化合物の酸付加塩は、いくつかの方法により調製される。例えば、遊離塩基は適当な酸を含むアルコール水溶液に溶解可能であり、その溶液の蒸発乾固により単離することができる。あるいは、塩を直接分離するために、遊離塩基を有機溶媒中の酸と反応させることにより、塩を調製する。塩の分離が困難なとき、別の有機溶媒で沈殿させるか、溶液の濃縮により得ることができる。

【0051】

塩基性化合物の医療学的に許容され得る塩が好ましいが、すべての酸付加塩は本発明の範囲内に含む。たとえ特定の塩が中間体生成物としてのみ所望するものであっても、すべての酸付加塩は遊離塩基体の供給源として有用である。例えば、塩を精製または単離の目的のためだけに形成する場合に、あるいはイオン交換反応により医療学的に許容され得る塩を調製するのに塩を中間体として用いる場合に、これらの塩が本発明の一部であることを明確に企図する。

【0052】

「宿主」は、微生物を保持しておくことができる基質であり、好ましくは生物、より好ましくは動物、より好ましくは哺乳動物、さらにより好ましくはヒトである。

【0053】

「生物加水分解可能なアミド」は、本発明化合物のアミノアシル、アシルアミノ、またはその他のアミドであって、該アミドは本化合物の活性を本質的に妨げないことが好ましく、本化合物の活性を妨げないことがより好ましく、あるいは該アミドは、*in vivo*で宿主により容易に変換されて活性な化合物を生じさせるものである。

【0054】

「生物加水分解可能なイミド」は、本発明の化合物イミドであって、該イミドは本化合物の活性を本質的に妨げないことが好ましく、本化合物の活性を妨げないことがより好ましく、あるいは該イミドは、*in vivo*で宿主により容易に変換されて活性な化合物を生じさせるものである。好ましいイミドはヒドロキシイミドである。

【0055】

「生物加水分解可能なエステル」は、本発明の化合物エステルであって、本発明の化合物イミドであって、該イミドは本化合物の抗微生物活性を本質的に妨げないことが好ましく、本化合物の抗微生物活性を妨げないことがより好ましく、あるいは該イミドは、*in vivo*で宿主により容易に変換されて活性な化合物を生じさせるものである。そのようなエステルは当該技術分野で数多く知られており、1988年11月8日に発行されたJohnstonおよびMosheryonによる米国特許第4,783,443号（その内容を引用により本明細書中に取り入れる）などで記述されている。そのようなエステルには、低級アルキルエステル、低級アシルオキシアルキルエステル類（アセトキシメチルエステル、アセトキシエチルエステル、アミノカルボニルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、およびピバロイルオキシエチルエステルなど）、ラクトニルエステル類（フタリジルエステルおよびチオフタリジルエステルなど）、低級アルコキシアシルオキシアルキルエステル類（メトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシエチルエステル、およびイソプロポキシカルボニルオキシエチルエステルなど）、アルコキシアルキルエステル類、コリンエステル類、およびアルキルアシルアミノアルキルエステル類（アセトアミドメチルエステルなど）が含まれる。

【0056】

式1の化合物の特定の保護形態およびその他の誘導体の例示は限定することを意図するものではない。その他の有用な保護基や塩の形態などを用いることは、当業者の能力の範囲内である。

【0057】

本明細書で用いられる「光学異性体」、「立体異性体」、「ジアステレオマー」は、標準的な技術分野で認められている意味を有するものである（例えば、Hawley's Condensed Chemical Dictionary、第11版）。

【0058】

本発明の化合物は、1つ以上のキラル中心を有していてもよい。その結果、キ

ラル出発物質、触媒、または溶媒を用いることなどにより、他方よりも一方のジアステレオマーおよびエナンチオマーを含む光学異性体を選択的に調製することができるし、立体異性体の双方またはジアステレオマーおよびエナンチオマーを含む光学異性体の双方（ラセミ混合物）を一緒に調製することもできる。本発明の化合物は、ラセミ混合物、ジアステレオマーおよびエナンチオマーを含む光学異性体の混合物、または立体異性体の混合物として存在することができるため、それらは、キラル分割やキラルクロマトグラフィーなどの既知の方法を用いて分離することができる。

【0059】

さらに、ジアステレオマーおよびエナンチオマーを含む一方の光学異性体または一方の立体異性体は、他方よりも好ましい特性を有することができることが理解されている。したがって、本発明を開示し権利請求する場合、一方のラセミ混合物が開示されているとき、ジアステレオマーおよびエナンチオマーを含む光学異性体の双方、または実質的に他方がない状態の立体異性体の双方が同様に開示され権利請求することを明確に企図している。

【0060】

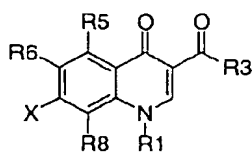
本明細書で用いられるキノロン誘導体には、キノロン類のプロドラッグ、またはキノロン類から製造された活性薬剤が含まれる。そのような誘導体は、スペーサー（s p a c e r）を任意選択で介して、キノロン類に共有結合しているラクタム類（例えば、セフェム類、カルバセフェム類、ペネム類、モノラクタム類など）を含むことが好ましい。そのような誘導体とそのような誘導体を製造または使用方法は、本明細書の教示を与えれば当業者に明らかである。

【0061】

（本発明の化合物）

【0062】

【化6】



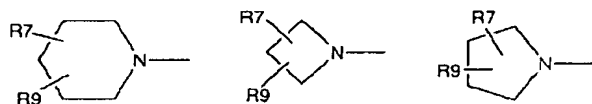
式 1

【0063】

式1において、Xは、

【0064】

【化7】



【0065】

から選択され；

好ましいXには、上記のピロリジニル環または上記のピペリジニル環または上記のアゼチジニル環が含まれる。ピロリジニル環がより好ましい。

【0066】

式1において、R1には、ある種のアシル部分、シクロアシル部分、およびアリアル部分が含まれる。R1シクロアシル部分は、環中に約3～約5つの炭素原子、好ましくは環中に3つの炭素原子を含む。R1シクロアシル部分は、飽和または二重結合を1つ有する不飽和であることが好ましく；R1シクロアシルは、飽和（シクロアルカニル）であることがより好ましい。R1直鎖アルカニルは、1～約2つの炭素原子を含み；メチルおよびエチルが好ましく、特にエチルが好ましい。R1直鎖アルケニルは2～約3つの炭素原子を含み；エチニルが好ましい。R1分枝アルカニルおよび分枝アルケニルは3～約4つの炭素原子を含み；分枝アルカニルが好ましく；イソプロピル、イソプロペニル、イソブチル、イソブテニル、およびt-ブチルも好ましい。この章で前に言及した、前述のアシル部分（アルカニル、アルケニル、およびアルキニル）またはシクロアシル部分はいずれも、非置換であるか、1～約3つのフロオロ部分で置換されている。R1アリアル部分は、非置換であるか、1～約3つのフロオロで置換

されているか、4位に1つのヒドロキシで置換されている、フェニルが含まれ；置換フェニルが好ましい。好ましいR1は、シクロプロピル、エチル、1～3つのフロオロで置換されたフェニル、および4-ヒドロキシフェニルから選択され；2,4-ジフロオロフェニルがより好ましく、特にシクロプロピルまたはエチルが好ましい。

【0067】

式1において、R3は水素またはヒドロキシであり；R3はヒドロキシであることが好ましい。R3がヒドロキシであるとき、該ヒドロキシルとこれに結合しているカルボニルはカルボン酸部分である。このように、R3は、本明細書中に記載される薬剤学的に許容され得る塩および生物加水分解可能なエステル、アミノアシル、もしくはアミドにより本対象化合物の構成の変わり得る所である。R3位においてこのように変化した化合物はいずれも本対象発明に含まれる。

【0068】

式1において、R5は、水素、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、およびある種のアルキルを含む。R5アルカニル部分は1～約2つの炭素原子を有し、好ましくは1つの炭素原子を有する。R5アルケニル部分は2つの炭素原子を有することが好ましい。R5アルキル部分およびメトキシ部分はいずれも非置換であるか1～約3つのフロオロ部分で置換されている。好ましいR5は、水素、ヒドロキシ、クロロ、ブロモ、アミノ、メチル、モノフロオロメチル、ジフロオロメチル、およびトリフロオロメチルから選択される。より好ましいR5は、水素、ヒドロキシ、アミノ、およびメチルから選択され、特に水素であることが好ましい。

【0069】

式1において、R6には、水素、ヒドロキシ、アミノカルボニル、ブロモ、シアノ、およびある種のアルキルが含まれる。R6アルカニル部分は、1～約2つの炭素原子を有し；メチルおよびエチルが好ましく；メチルがより好ましい。R6アルケニル部分およびアルキニル部分は、2～約4つの炭素原子を有し、好ましくは2つの炭素原子を有し、1つの二重結合または三重結合を有し、好ましくは二重結合を有し；エテニルが好ましい。R6アルキル部分はいずれも、非置換

であるか、1～約3つのフロオロで置換されている。R6メチル部分またはエチル部分は任意選択で、1つのヒドロキシ部分または1つのアミノ部分で置換されている。好ましいR6は水素、ヒドロキシ、メチル、モノフロオロメチル、ジフロオロメチル、およびトリフロオロメチルから選択される。R6は水素がより好ましい。

【0070】

式1において、R8には、クロロ、ブロモ、メトキシ、メチルチオ、およびある種のアルキルが含まれる。R8アルカニル部分は、1～約2つの炭素原子を有し；メチルが好ましい。R8アルケニル部分は、2～約4つの炭素原子を有し；エテニルが好ましい。R8アルキル部分はいずれも、非置換であるか、1～約3つのフロオロ部分で置換されている。好ましいR8は、クロロ、メチル、メトキシ、メチルチオ、モノフロオロメチル、ジフロオロメチル、トリフロオロメチル、モノフロオロメトキシ、ジフロオロメトキシ、およびトリフロオロメトキシから選択される。より好ましいR8は、1～3つのフロオロで置換されたメチル、メトキシ、メチルチオ、およびクロロから選択され；特にメトキシまたはメチルチオまたはクロロのいずれかが好ましい。

【0071】

式1のXにおいて、R7には、環窒素と隣り合っていない環炭素に結合したアミノが含まれる。このR7アミノは、非置換であるか、1～約3つの炭素原子を有する1つまたは2つのアルカニルで置換され、該アルカニルは好ましくはメチルまたはエチル、より好ましくはメチルである。好ましいアミノR7は、非置換であるか、1つのそのようなアルカニル部分で置換されている。Xがピペリジニル環を含む場合、R7は非置換または置換アミノ部分であることが好ましい。より好ましいR7は、特にXがピペリジニル環を含む場合、アミノまたはメチルアミノである。

【0072】

R7には、アミノアルカニルが含まれる。該アルカニルは、1～約3つの炭素原子を有し、好ましくはメチル、エチル、またはイソプロピルである。該アルカニルは、1つのアミノで置換され、該アミノは非置換であるか、1～約3つの炭

素原子を有する、好ましくはエチル、特に好ましくはメチルである、1つまたは2つのアルカニルで置換され、好ましくは1つのアルカニルで置換されている。このようなアミノアルカニルは、環Xの任意の炭素に結合することができ；環窒素と隣りあっていない炭素に結合していることが好ましい。特にR 8が任意の非置換アルキルである場合、また特にXがピロリジニル環を含む場合に、R 7はそのようなアミノアルカニルであることが好ましい。好ましいR 7は、特にXがピロリジニル環を含む場合であるが、アミノメチル、メチルアミノメチル、1-アミノエチル、1-メチルアミノエチル、1-アミノ-1-メチルエチル、および1-メチルアミノ-1-メチルエチルから選択され；アミノメチルがより好ましく、1-アミノエチルが特に好ましい。

【0073】

R 7のアミノ部分は、薬剤学的に許容され得る陰イオン塩により本対象化合物の構成の変わり得る所であり；このような塩は本対象発明化合物に含まれる。好ましい塩は、例えば、 HCl 、 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 、 HCOOH 、または CF_3COOH との酸付加塩である。

【0074】

式1のXにおいて、R 9は、上記のXで表されるピペリジニル、ピロリジニル、およびアゼチジニル環の環炭素上のR 7以外のすべての部分を表し；この部分には水素またはある種のアルキルが含まれる。水素でないR 9は、R 7が結合していない環炭素原子それぞれにおける一置換基または二置換基であってもよいし、R 7が結合した環炭素原子における一置換基であってもよい（すなわち、Xの各環炭素は、該炭素に結合している、2つの水素を有するか、1つの水素とR 7を有するか、1つの水素と1つのアルキルを有するか、1つのアルキルとR 7を有するか、または2つのアルキルを有する）。好ましくは2つ以下の環炭素はアルキルR 9置換基を有し；より好ましくは1つのみの環炭素がアルキルR 9置換基を有し；R 9はいずれも水素であることが好ましい。

【0075】

アルキルR 9、特にジアルキルR 9は、環窒素と隣り合っていないX環の炭素と結合していることが好ましく、特にXがピロリジニル環を含む場合、水素でな

いR 9には、1～約4つの炭素原子を有する、直鎖、分枝または環式の、好ましくは直鎖または分枝の、より好ましくは直鎖のアルカニルが含まれ；好ましくはメチルおよびエチルであり、より好ましくはメチルである。水素でないR 9には、2～約6つの炭素原子を有する、好ましくは2～約4つの炭素原子を有する、直鎖、分枝、または環式の、好ましくは直鎖または分枝の、より好ましくは直鎖のアルケニルおよびアルキニルが含まれ；エテニルが好ましい。

【0076】

2つのアルキルR 9は一緒に結合して、Nを含有するX環と縮合またはスピロ環式アルキル環を形成することができる。そのような縮合またはスピロ環式アルキル環は、約3～約6つの炭素原子を有し、飽和であるか、二重結合を1つ有する不飽和であることが好ましく、より好ましくは飽和である。スピロシクロプロピル環は特に好ましい。

【0077】

これらのR 9アルキル部分はいずれも、非置換であるか、1～約3つのフロオロ部分で置換され、好ましくは非置換である。より好ましいR 9は、水素、メチル、ジメチル、スピロシクロプロピル、およびエチルから選択され；より好ましくは、エチル、ジメチル、およびスピロシクロプロピルであり；特に水素が好ましい。

【0078】

任意選択で、R 9とR 7とが結合して、2～約5つの環炭素原子と0または1つの環窒素原子（R 7由来）とを有する、Nを含有するX環と縮合またはスピロ環式アルキル環を形成することができる。この縮合環またはスピロ環は、アミノ置換基またはアミノアルキル置換基で置換された炭化水素環であってもよく、該アミノはR 7に由来し；あるいは、この縮合環またはスピロ環は、R 7アミノ窒素が環窒素である複素環であってもよい。この環は1つまたは2つのアルカニル置換基を有していてもよい。この縮合環またはスピロ環は、好ましくは飽和であるか二重結合を1つ有する不飽和であり、より好ましくは飽和である。この環が縮合しているものであるならば、R 8はクロロ以外であり、好ましくはクロロ以外およびブロモ以外であり、より好ましくはメトキシまたはメチルチオまたはメ

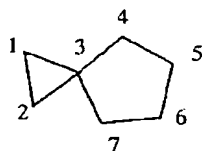
チルであり、さらにより好ましくはメトキシまたはメチルチオであり、特にメトキシが好ましい。

【0079】

R 7またはR 9スピロ環を有する対象化合物は次の番号づけ系にしたがって命名する。番号づけは、より小さな環で始まってより大きな環の周囲で終わり、これによりスピロ結合が形成され、例えば、以下の具体例に関し、より小さな環がシクロプロピルであるとき、炭素3においてスピロ結合が形成されている。

【0080】

【化8】



【0081】

本明細書で用いられるアザ命名法は慣用的な命名法に従い、環窒素がキノロン核に結合している位置である。本明細書で用いる、任意の基は独立してそれが用いられる各々の場合において独立して選択される（例えば、R 1およびR 5は、本発明の所与の化合物を定義することにおいて、すべての場に、同じであることは必要でない。）。

【0082】

本発明の化合物はキラル中心を含んでいてもよく、本発明化合物はいずれも、精製したものまたは実質的に精製したものおよびそれらの混合物（ラセミ混合物を含む）において、化合物の光学異性体、ジアステレオマーまたはエナンチオマーのそれぞれを含みまた企図するものである。

【0083】

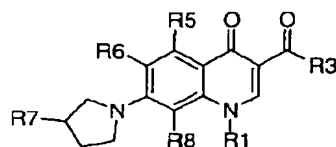
以下の例示的化合物は、本明細書中で記述する方法および当業者の予測範囲内でそれらを改変した方法を用いて製造される。以下の具体例は本発明を限定するものではなく、本発明の実施態様の例示に役立たせるものである。

【0084】

式2の構造を有する本対象発明であるキノロン類の好ましい具体例は、以下の表に提供される。

【0085】

【化9】



式2

【0086】

以下の具体例において、R1はシクロプロピルであり、R3はヒドロキシであり、zはピロリジン環へのR7基の結合の好ましいキラリティーを表すが、その他のキラリティーも許容される。R7が-CH(CH₃)NH₂である化合物では、この基の立体配置がRであることが好ましい。

【0087】

【表1】

実施例	R5	R6	R7	R8	z
1	-NH ₂	H	-NH ₂	Cl	S
2	-NH ₂	H	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
3	-NH ₂	H	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
4	F	H	-NH ₂	Cl	S
5	F	H	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
6	F	H	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
7	-OCH ₃	H	-NH ₂	Cl	S
8	H	H	-CH ₂ NH ₂	CH ₃	S
実施例	R5	R6	R7	R8	z
9	H	H	-CH(CH ₃)NH ₂	CH ₃	R
10	-OH	H	-NH ₂	Cl	S
11	-OH	H	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
12	-OH	H	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
13	H	H	-NH ₂	Cl	S
14	H	H	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
15	H	H	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
16	H	H	-NH ₂	OCH ₃	S
17	H	H	-CH ₂ NH ₂	OCH ₃	S

【0088】

【表2】

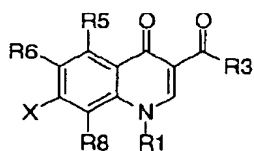
18	H	H	-CH(CH ₃)NH ₂	OCH ₃	R
19	H	Br	-NH ₂	Cl	S
20	H	Br	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
21	H	Br	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
22	H	-CH ₃	-NH ₂	Cl	S
23	H	-CH ₃	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
24	H	-CH ₃	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
25	H	-CHCH ₂	-NH ₂	Cl	S
26	H	-CHCH ₂	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
27	H	-CHCH ₂	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
28	H	-OH	-NH ₂	Cl	S
29	H	-OH	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
30	H	-OH	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
31	H	-CN	-NH ₂	Cl	S
32	H	-CN	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
33	H	-CN	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
34	H	-CH ₂ OH	-NH ₂	Cl	S
35	H	-CH ₂ OH	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
36	H	-CH ₂ OH	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
37	H	-CH ₂ NH ₂	-NH ₂	Cl	S
38	H	-CH ₂ NH ₂	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
39	H	-CH ₂ NH ₂	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
40	H	-CONH ₂	-NH ₂	Cl	S
41	H	-CONH ₂	-CH ₂ NH ₂	Cl	S
42	H	-CONH ₂	-CH(CH ₃)NH ₂	Cl	R
43	H	H	-C(CH ₃) ₂ NH ₂	Cl	R
44	H	H	-C(CH ₃) ₂ NH ₂	OCH ₃	R
<u>実施例</u>	<u>R5</u>	<u>R6</u>	<u>R7</u>	<u>R8</u>	<u>Z</u>
45	H	H	-CH(CH ₃)NHCl ₃	OCl ₃	R
46	H	H	C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	OCH ₃	R
47	H	H	-C(CH ₃) ₂ NH ₂	OCH ₃	R
48	H	H	-C(CH ₃) ₂ NH ₂	Cl	R
49	H	H	-CH(CH ₃)NHCH ₃	Cl	R
50	H	H	C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	Cl	R
51	H	H	-CH(Cl ₃)NH ₂	SCH ₃	R
52	H	H	-C(CH ₃) ₂ NH ₂	SCH ₃	R
53	H	H	-CH ₂ NH ₂	SCH ₃	R
54	H	H	-NH ₂	SCH ₃	S

【0089】

式1の構造を有する本対象発明のキノロン類の好ましい実施例を以下の表に提供する。

【0090】

【化10】



式 1

【0091】

以下の具体例において、R3はヒドロキシであり、R5およびR6は双方とも水素であり、zは、もしあれば、ピロリジン環またはピペリジン環へのR7基の結合の好ましいキラリティーを表すが、その他のキラリティーも許容される。


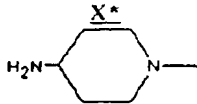

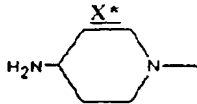

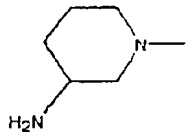

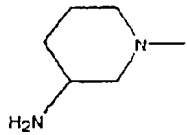

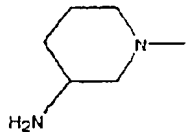

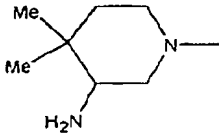

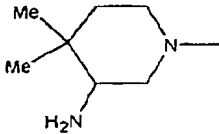

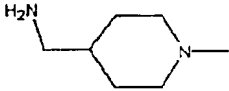

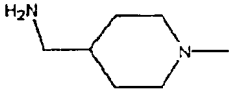





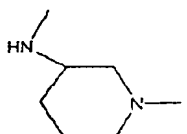

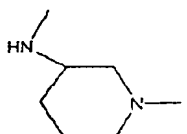

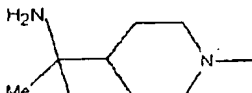

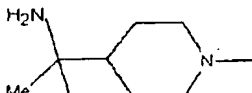

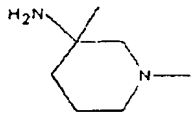

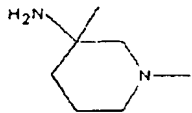
【0092】

【表3】

実施例	R8	R1*	X*	z
55	-OCH ₃			-
56	-Cl			-
57	-OCH ₃			-
58	-Cl			-
59	-OCH ₃			-
60	-Cl			-


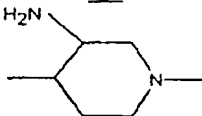

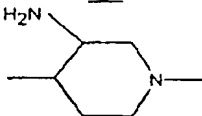





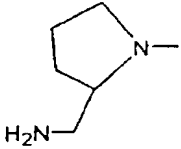

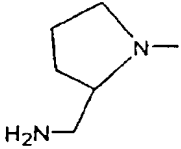

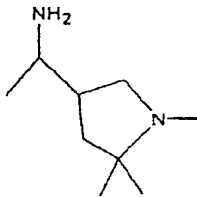

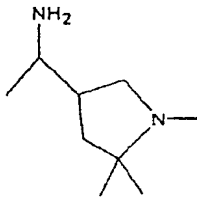

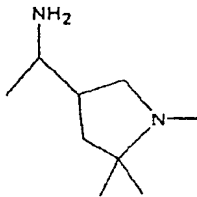
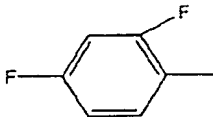
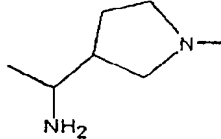
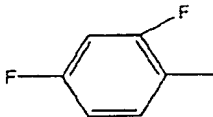
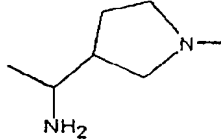
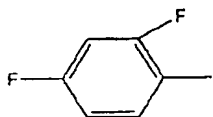
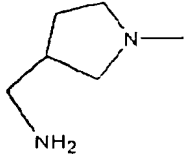
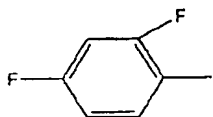
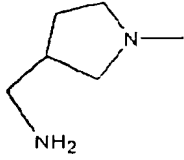
【0093】

【表4】

实施例	R8	R1*	X*	z
61	-OCH ₃			-
62	-Cl			-
63	-OCH ₃			S
64	-Cl			S
65	-SCH ₃			S
66	-OCH ₃			S
67	-Cl			S
68	-OCH ₃			-
69	-Cl			-
70	-OCH ₃			-
71	-Cl			-
72	-OCH ₃			S
73	-Cl			S
74	-OCH ₃			-
75	-Cl			-
76	-OCH ₃			S
77	-Cl			S

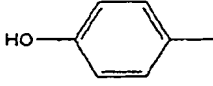
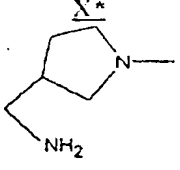
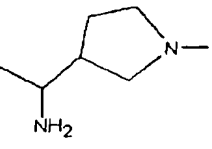
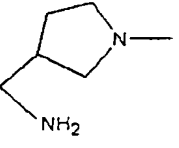
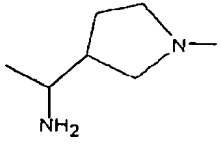

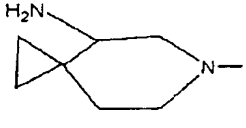

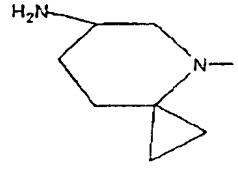
【0094】

【表5】

实施例	R8	R1*	X*	Z
78	-OCH ₃			S
79	-Cl			S
80	-OCH ₃			-
81	-Cl			-
82	-OCH ₃			-
83	-Cl			-
84	-OCH ₃			R
85	-Cl			R
86	-SCH ₃			R
87	-OCH ₃			R
88	-Cl			R
89	-OCH ₃			R
90	-Cl			R


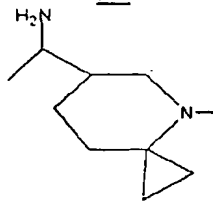

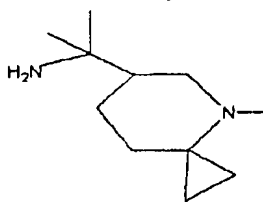
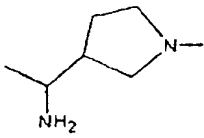

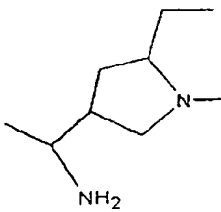
【0095】

【表6】

実施例	R8	R1*	X*	z
91	-OCH ₃			R
92	-Cl			R
93	-OCH ₃	CH ₃ CH ₂ -		R
94	-Cl	CH ₃ CH ₂ -		R
95	-SCH ₃	CH ₃ CH ₂ -		R
96	-OCH ₃	CH ₃ CH ₂ -		R
97	-Cl	CH ₃ CH ₂ -		R
98	-OCH ₃	CH ₃ -		R
99	-Cl	CH ₃ -		R
100	-OCH ₃			S
101	-Cl			S
102	-OCH ₃			S
103	-Cl			S

【0096】

【表7】

実施例	R8	R1*	X*	Z
104	-OCH ₃			R
105	-Cl			R
106	-OCH ₃			R
107	-Cl			R
108	-OCH ₃	CFH ₂ CH ₂ -		R
109	-Cl	CFH ₂ CH ₂ -		R
110	-OCH ₃			R
111	-Cl			R

【0097】

この列に示した各構造には一般に2つまたは3つの異なる例が関与し、グループとしてある。さらに、精製や投与などにおいて、上記の化合物の塩やその他の誘導体がしばしば用いられることは理解されている。したがって、それらの薬剤学的に許容され得る塩、水和物、または生物加水分解可能なそれらのエステル、アミドもしくはイミドを本対象発明の一部として企図している。

【0098】

上記の本発明化合物は、式Q-L-Bの化合物の有用な前駆物質でもある。この場合、Qは式1の化合物であり、Lは結合部分であり、Bは部分(moiety)を含むラクタムである。この式には、それらの光学異性体、ジアステレオマーまたはエナンチオマー；それらの薬剤学的に許容され得る塩、水和物、または生物加水分解可能なエステル、アミドおよびイミドが含まれる。これらの化合物およびそれらの使用は、1993年1月19日に発行された米国特許第5、18

0、719号；1995年2月7日に発行された米国特許第5、387、748号；1996年2月13日に発行された米国特許第5、491、139号；1996年6月25日に発行された米国特許第5、530、116号；および1990年5月2日に公開されたEPO公開公報0366189号および1990年5月2日に公開されたEPO公開公報0366640号に開示されており、すべての内容を引用により本明細書に取り入れる。組成物および使用方法に関して、式Q-L-Bの本化合物は式1の化合物と同様に有用である。したがって、それらを本明細書の組成物の実施例において取替えることもできる。

【0099】

本発明化合物の生物学的活性をシプロフロキサシンおよびその他の知られた抗微生物剤キノロン化合物と比較する。本対象発明化合物は、シプロフロキサシンおよびその他の知られた化合物と比較して、あるキノロン抵抗性バクテリアに対してより良い抗菌特性を与える。化膿レンサ球菌 (*S. pyogenes*)、肺炎球菌 (*S. pneumoniae*)、S・ビリダン (*S. viridans*)、大腸菌 (*E. coli*)、緑膿菌 (*P. aeruginosa*)、P・ミラビリス (*P. mirabilis*)、肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*)、エンテロバクター・クロアカエ (*E. cloacae*) などのキノロン抵抗性バクテリアに対して検査したとき、ある本対象発明化合物は、シプロフロキサシンよりも最高で約500倍低いMIC値 (g/ml) を有することが見出された。

【0100】

(本化合物の製造方法)

本発明の化合物の製造において、合成工程の順序は所望の生成物の生成を増加するために変えてもよい。さらに、当業者は、反応物、溶媒、および温度の選択の判断が合成を成功させる上で重要な要因であることを理解している。最適な条件などの決定は日常行われているが、以下のスキームの指針を用いて同様の方法により種々の化合物を調製することが可能であることは理解が及ぶところである。

【0101】

本発明の化合物を調製するために用いられる出発物質は、既知のものであるか

、既知の方法により製造するか、あるいは出発物質として市販のものから入手する。

【0102】

有機化学の当業者は、さらなる指示なしでも有機化合物の標準の操作を容易に行うことができると認められる。すなわち、そのような操作を行うことは当業者の理解および実施能力の範囲内にあると理解される。これらには、カルボニル化合物の対応するアルコールへの還元、酸化、アシル化、求電子剤もしくは求核剤双方による芳香族置換、エーテル化、エステル化、およびケン化などが含まれるが、これらに限定されるものではない。これらの操作の具体例は、March, Advanced Organic Chemistry (Wiley), CareyおよびSundberg, Advanced Organic Chemistry (2巻), Fieser&Feiser, Reagents for Organic Synthesis (16巻), L. Paquette, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (8巻), Frost&Fleming, Comprehensive Organic Synthesis (9巻)などの標準的な参考書で論じられている

反応は、あらゆる不都合な副反応を避けおよび／または反応収率を増加させるために、分子中のその他の官能基がマスクされまたは保護されているときに行うのがよいことは当業者の理解するところである。当業者はしばしば、そのような収率を増加させるためにまたは不都合な副反応を避けるために保護基を利用する。これらの反応は文献中で見られ、当業者の理解の範囲内でもある。これら多くの操作の実施例は、例えばT. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis中で見られる。当然、反応性側鎖を有する出発物質としてのアミノは、不都合な副反応を避けるために保護していることが好ましい。

【0103】

本対象発明化合物を製造するのに有用なキノロン部分を調製する一般的な手順は、以下に記述されており、その内容すべて（これらのレファレンス内に列挙さ

れている文献を含む)を引用により本明細書中に取り入れる;Progress in Drug Research、21巻、9-104頁(1977);J. Med. Chem.、23巻、1358-1363(1980);J. Med. Chem.、29巻、2363-2369頁(1986);J. Med. Chem.、31巻、503頁(1988);J. Med. Chem.、31巻、503-506頁(1988);J. Med. Chem.、31巻、983-991頁(1988);J. Med. Chem.、31巻、991-1001頁(1988);J. Med. Chem.、31巻、1586-1590頁(1988);J. Med. Chem.、31巻、1598-1611頁(1988);J. Med. Chem.、32巻、537-542頁(1989);J. Med. Chem.、32巻、1313頁(1989);J. Med. Chem.、32巻、1313-1318頁(1989);Drugs Exptl. Clin. Res.、14巻、379-383頁(1988);J. Pharm. Sci.、78巻、585-588(1989);J. Het. Chem.、24巻、181-185頁(1987);J. Het. Chem.、25巻、479-485頁(1988);Chem. Pharm. Bull.、35巻、2281-2285頁(1987);Chem. Pharm. Bull.、36巻、1223-1228頁(1988);米国特許第4,594,347号,1986年6月10日;米国特許第4,599,334号,1986年7月8日;米国特許第4,687,770号,1987年8月1日;米国特許第4,689,325号,1987年8月25日;米国特許第4,767,762号,1988年8月30日;米国特許第4,771号,055,1988年9月13日;米国特許第4,795,751号,1989年1月3日;米国特許第4,822,801号,1989年4月18日;米国特許第4,839,355号,1989年6月13日;米国特許第4,851,418号,1989年7月25日;米国特許第4,886,810号,1989年12月12日;米国特許第4,920,120号,1990年4月24日;米国特許第4,923,879号,1990年5月8日;米国特許第4,954,507号,1990年9月4日;米国特許第4,956,465号,1990年9月11日;米国特許第4,977,154号,199

0年12月11日；米国特許第4,980,470号,1990年12月25日；米国特許第5,013,841号,1991年5月7日；米国特許第5,045,549,1991年9月3日；米国特許第5,290,934号,1994年3月1日；米国特許第5,328,908号,1994年7月12日；米国特許第5,430,152号,1995年7月4日；ヨーロッパ特許公開172,651号,1986年2月26日；ヨーロッパ特許公開230,053,1987年7月29日；ヨーロッパ特許公開230,946号,1987年8月5日；ヨーロッパ特許公開247,464号,1987年12月2日；ヨーロッパ特許公開284,935号,1988年10月4日；ヨーロッパ特許公開309,789号,1989年4月5日；ヨーロッパ特許公開332,033号,1989年9月13日；ヨーロッパ特許公開342,649号,1989年11月23日；および日本特許公開09/67,304号(1997)。

【0104】

本化合物は一般に、上記リファレンスに開示される方法を含む方法により製造される。好ましい方法は、7位に遊離基を有するキノロン部分を調製すること、および最終工程としてその遊離基を複素環Xに置換することである。これらの方法の例は以下の通りである。

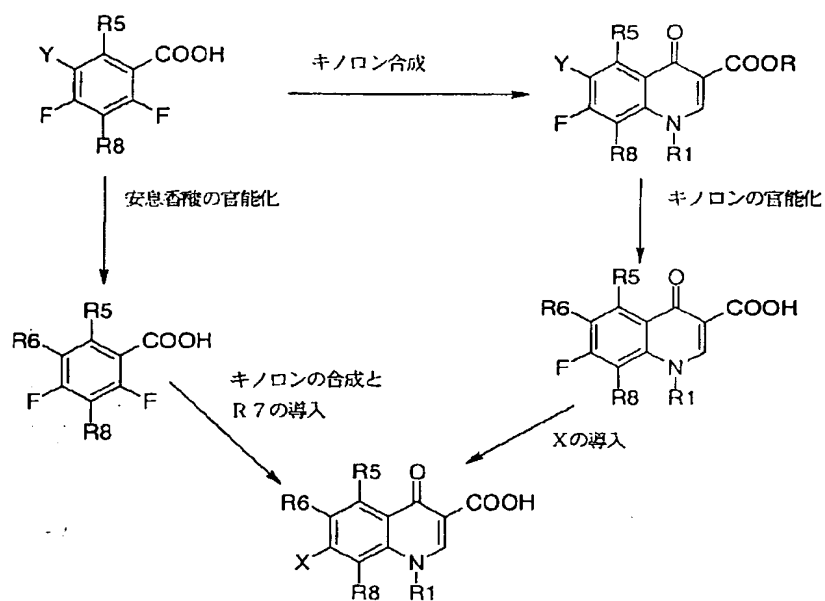
【0105】

本対象発明化合物のキノロン類はいくつかの方法で調製できる。本発明の化合物を調製する。改変可能な方法論を以下のスキームIに示す。

【0106】

【化11】

スキーム I



【0107】

スキーム I において、Y はプロモ、ヨード、ニトロ、アミノ、アセチル、または当業者たる科学者に知られた部分などであることができ；好ましい Y はプロモまたはニトロである。

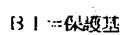
【0108】

あるいは、スキーム I I の一般的方法論を用いてある対象化合物を生成する。

【0109】

【化12】

スキーム II

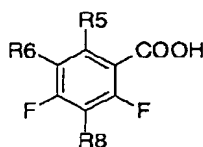


【 0 1 1 0 】

スキーム I および I I の安息香酸前駆物質を調製する好ましい方法を以下に記述し例示する。これらの安息香酸誘導体は、以下の式を有する。

【 0 1 1 1 】

【化 1.3】

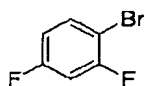


【0112】

この方法において、2, 4-ジフロオロプロモベンゼン：

【0113】

【化14】



【0114】

を非求核性の強塩基で処理する。この塩基は置換的 (permutational) 水素-金属交換反応に有用な任意の塩基であることができる。好ましい塩基には、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジド (LiTMP)、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (LTSA)、*t*-ブトキシド、またはこの目的用のその他の知られた塩基が含まれる。適当な塩基は文献で知られ、非求核性の塩基として一般的引用参考書で見ることができる。最も好ましいのはLDAであり、これは広範な時間および温度にわたって適度に安定な中間体を生成する。この反応の温度は、約-80℃から最高で約40℃までで行うことが好ましく、より好ましくは最高で約室温、最も好ましくは約-40℃である。温度は用いる塩基により変えてもよく、例えば最も好ましい反応温度はLDAでは約-65℃である。反応時間は、最高で約24時間とすることができ、好ましくは約2時間であり、最も好ましくは、得られるベンゼン誘導体がこの方法における次の工程へ進めてもよいことが明らかである場合にすぐに反応を行う。この反応は不活性雰囲気下で行うのが好ましい。

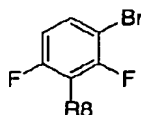
【0115】

塩基を1-ブロモ-2, 4-フロオロベンゼンと反応させた後、求電子剤により所望のR8置換基または所望のR8置換基に変換することができる官能基が得

られ、これにより以下の化合物が製造される。

【0116】

【化15】



【0117】

この反応に適した溶媒は一般にプロトン性である。好ましくはこれらの溶媒は、上記の工程で用いる塩基と相溶であることが好ましい。より好ましい溶媒には、エーテル類およびグリム類が含まれ、最も好ましくはテトラヒドロフラン（THF）である。そのような溶媒は当該技術分野で知られ、塩基、求電子剤、極性、および反応物もしくは得られる化合物の可溶性の特性に依存して適当な置換がなされている。

【0118】

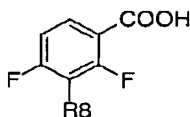
この3-R8-2, 4-ジフロオロプロモベンゼン化合物は、本対象発明のキノロン誘導体またはキノロン誘導体の最終合成のための、対応する安息香酸および関連する中間体を製造するのに有用である。この安息香酸は、上記R8-ベンゼン化合物を置換的ハロゲン-金属交換反応に有用な1当量の試薬で処理することにより調製される。好ましい試薬には、n-ブチルリチウム、マグネシウム、リチウム、またはこの目的用に知られたその他の試薬が含まれる。適当な試薬は文献で知られており、一般引用参考書で見ることができる。最も好ましい塩基はn-ブチルリチウムであり、これは広範な時間および温度にわたって適度に安定な中間体を生成する。この反応の温度は少なくとも-80℃から最高で約40℃であることが好ましく、より好ましくは最高で約室温まで、最も好ましくは約-40℃までである。温度は用いる塩基により変えてもよく、例えば最も好ましい反応温度はn-ブチルリチウムを用いた場合約-70℃である。反応時間は最高で約24時間までであり、好ましくは約15分までであり、最も好ましくは、得られる中間体誘導体がこの方法の次の工程へ進めてもよいことが明らかである場合にすぐに反応を行う。この反応は不活性雰囲気下で行うのが好ましい。

【0119】

上記の最終反応から得られる中間体を二酸化炭素またはN，N-ジメチルホルムアミド（DMF）、最も好ましくは二酸化炭素で処理する。しばしばこれらの反応は発熱であり、したがって副反応などを回避するために反応物を冷却することにより温度を維持することが好ましい。二酸化炭素を用いるならば、得られる安息香酸化合物は有用であり、通常のワークアップ後にさらに精製することはない。

【0120】

【化16】



【0121】

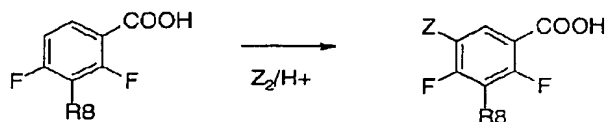
DMFまたは類似のホルミル化合物を用いる場合、得られるベンズアルデヒド化合物を酸化して対応する安息香酸とする。この反応は、空気の下で行うか、その他の既知酸化剤のいずれかを用いることにより行う。同じ得られる安息香酸化合物は、さらに精製することなく通常のワークアップ後に有用である。

【0122】

上記方法より調製される安息香酸化合物を改変してR6位の誘導体ともする。この位の誘導体を所望する場合、選択される反応は所望する官能化に依り、例えばハロゲン化である。

【0123】

【化17】



【0124】

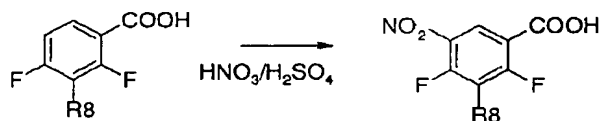
Zはハロゲン化物、好ましくは臭化物である。この反応は、酢酸中などの酸性条件で行い、好ましくは銀試薬（例えば、AgNO₃）などのハロゲン化物活性

化剤を用いて行う。

【0125】

【化18】

ニトロ化：



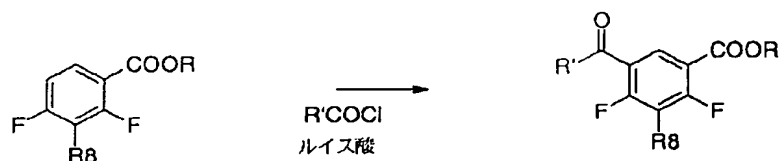
【0126】

ニトロ化は、硝酸および硫酸の混合物などの活性化硝酸による処理により行う。ニトロ化合物の対応するアミンへの還元は、適当な還元反応のいずれにより行ってもよい。

【0127】

【化19】

アシル化：



【0128】

アシル化合物の調製は、好ましくは例えば $AlCl_3$ などのルイス酸の存在下で、例えば $R'COCl$ （この場合、 R' はアルキルまたはアリールである）などのアシル化剤をさらすことにより達成される。結果として形成される化合物はバイヤー-ビリガー化学を施すことにより $R6$ ヒドロキシルが得られ、これを任意選択でエーテル化してもよい。

【0129】

$R5$ は、 $R6$ について記述したものと同様の方法論を用いて誘導体とすることができる。

【0130】

例示として安息香酸前駆物質を製造する以下の実施例を提供するが、この実施

例は限定することを意味するものではない。

【0131】

(前駆物質実施例A)

3-クロロ-2, 4-ジフロオロプロモベンゼン

-20℃で冷却したテトラヒドロフラン (THF) 125 ml 中のジイソプロピルアミン 19 ml (0.135 mole) の溶液に、n-ブチルリチウム (1.6 M、ヘキサン中) 80 ml を加える。温度を5分間で0℃まで上げ、そして-78℃まで低下させる。次いで2, 4-ジフロオロプロモベンゼン 25 g (0.129 mole) を加え、次いで反応物-65℃で2時間攪拌する。次いで、ヘキサクロロアセトン 25 ml (0.164 mole) を加え、溶液を室温まで暖める。溶媒を蒸発乾固した後、残渣を真空下で蒸留すると、所望の生成物が得られる。

【0132】

3-クロロ-2, 4-ジフロオロ安息香酸

-78℃でのエーテル 220 ml 中の3-クロロ-2, 4-ジフロオロプロモベンゼン 21.5 g (0.0945 mole) の溶液に、-70℃以下の温度を保ったまま、エーテル 60 ml 中の1.6 Mのn-ブチルリチウム 59 ml を加える。15分後、温度を-70℃以下に保ったまま、反応物中においてCO₂をバブリングする。室温まで暖めた後、水および塩酸を加え、有機層を分離し、乾燥する。溶媒を除去して、所望の生成物を与える。

【0133】

(前駆物質実施例B)

3-メチル-2, 4-ジフロオロプロモベンゼン

ジイソプロピルアミン (11.9 ml, 85 mmol) を、無水THF 50 ml に溶かしドライアイス/アセトン浴中で冷却する。n-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 Mの溶液 34 ml, 85 mmol) を滴下して加える。15分後、温度を-65℃以下に維持する速度でTHF 8 ml 中の1-ブロモ-2, 4-ジフロオロベンゼン (16 g, 83 mmol) の溶液を加える。反応物を2.5時間攪拌し、次いでTHF 8 ml 中のヨードメタン (10.3 ml, 166 mmol)

1) の溶液を反応物に加える。冷浴を除去し、反応物を室温まで暖める。2時間後、反応物を水および1 NのHClでクエンチする。水層を2回エーテルで抽出する。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を除去して、所望の生成物を得る。

【0134】

3-メチル-2, 4-ジフロオロ安息香酸

3-メチル-2, 4-ジフロオロプロモベンゼン (16.07 g、77.6 mmol) を無水エーテル120 mlに溶かし、ドライアイス/アセトン浴中で冷却する。エーテル15 ml中のブチルリチウム (ヘキサン中の2.5 Mの溶液20.5 ml、76.2 mmol) の溶液を、温度を -65°C 以下に保つ速度で滴下して加える。45分後、温度を -65°C 以下に保ったまま溶液を通して CO_2 をバブリングする。温度が安定した後、反応物を室温まで暖めながら CO_2 バブリングを続ける。混合物を水30 mlでクエンチし、1 NのHClで酸性としてpH 2とする。層を分離し、水層をエーテルで抽出する。有機層を合わせ、食塩水と飽和重炭酸ナトリウムで洗浄する。次いで重炭酸塩の層を1 NのHClで酸性化してpH 3とする。得られる固形物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥する。

【0135】

(前駆物質実施例C)

3-ヒドロキシ-2, 4-ジフロオロプロモベンゼン

2.0 Mのリチウムジイソプロピルアミン (LDA) 40.2 mlを -78°C でTHF 80 mlに溶かし、温度を -65°C 以下に保ったまま2, 4-ジフロオロプロモベンゼンを15.4 g加える。反応物を -65°C で2時間攪拌し、6 Mの無水t-ブチルヒドロペルオキシド6.6 mlを加える。室温まで暖めた後、水100 mlを加え、混合物を酸性化する。溶媒を蒸発乾固により除去し、水層をエーテルで抽出する。抽出物を乾燥し、次いで濃縮し、所望の生成物を得る。

【0136】

3-メトキシ-2, 4-ジフロオロプロモベンゼン

3-ヒドロキシ-2, 4-ジフロオロブロモベンゼン 3.7 g をアセトン 25 ml に溶かし、炭酸カリウム 2.5 g を加え、続いてヨー化メチル 2.2 ml を加える。混合物を 20℃ で 6 時間攪拌し、溶媒を蒸発乾固する。ジクロロメタン添加後、懸濁液を濾過する。溶媒を蒸発乾固することにより、所望の生成物を得る。

【0137】

3-メトキシ-2, 4-ジフロオロ安息香酸

3-メトキシ-2, 4-ジフロオロブロモベンゼンから出発して、3-クロロ-2, 4-ジフロオロ安息香酸の調製と同様の手順を用いる。

【0138】

(前駆物質実施例 D)

5-ブロモ-3-クロロ-2, 4-ジフロオロ安息香酸

酢酸 50 ml、水 10 ml および硝酸 13 ml の混合物に 3-クロロ-2, 4-ジフロオロ安息香酸 2 g (0.014 mole) および臭素 3.64 ml (0.028 mole) を溶かす。次いで水 10 ml 中の硝酸銀 3.52 g (0.0208 mole) の溶液をゆっくりと加える。20℃ で 14 時間後、沈殿物を濾過し、エーテルでゆすぐ。有機層を重亜硫酸ナトリウム、次いで水で洗浄し、乾燥する。溶媒を除去して、所望の生成物を得る。

【0139】

(前駆物質実施例 E)

5-ニトロ-3-クロロ-2, 4-ジフロオロ安息香酸

3-クロロ-2, 4-ジフロオロ安息香酸 1 g を 0℃ で発煙硝酸 1 ml および硫酸 1.3 ml の混合物に加える。次いで懸濁液を室温で 30 分間攪拌し、氷上に注ぎ込む。濾過により、所望の生成物を得る。

【0140】

以下は、上記スキーム I で示したキノロン類の官能化の実施例である。

【0141】

前駆物質実施例 F

5-ブロモ-3-クロロ-2, 4-ジフロオロ塩化ベンゾイル

5-ブロモ-3-クロロ-2, 4-ジフロオロ安息香酸5.2 gをジクロロメタン30 mlに懸濁し、次いで塩化オキサリル2.92 gを加え、乾燥DMF 3滴を加える。混合物を室温で3時間攪拌し、溶媒を蒸発乾固した後、所望の化合物を単離する

5-ブロモ-2, 4-ジフロオロ-3-クロロ-ベンゾイル酢酸エチル
マグネシウム0.475 gをエタノール1.5 mlに懸濁し、四塩化炭素0.16 mlを加える。エタノール1.5 ml中のマロン酸ジエチル3 mlの溶液を滴下して加え、マグネシウムが完全に溶解するまで混合物を60℃で攪拌する。混合物を-5℃で冷却し、5-ブロモ-3-クロロ-2, 4-ジフロオロ塩化ベンゾイル5.5 gを滴下して加える。混合物を室温で1時間攪拌し、ジエチルエーテル50 ml、水20 mlを加え；次いで混合物を濃塩酸で酸性化する。有機層を分離し、溶媒を除去した後、残渣を水40 mlに懸濁し、PTSA 0.1 gを加える。懸濁液を2時間還流し、室温まで冷却し、ジエチルエーテルで抽出する。溶媒を蒸発乾固した後、所望の生成物が得られる。

【0142】

3-シクロプロピルアミノ-2-(5-ブロモ-2, 4-ジフロオロ-3-クロロ-ベンゾイル) アクリル酸エチル

5-ブロモ-2, 4-ジフロオロ-3-クロロ-ベンゾイル酢酸エチル6.2 gを無水酢酸4.4 mlおよびオルトギ酸トリエチル4.5 mlの混合物に溶かす。2時間還流した後、過剰の試薬を蒸発乾固し、残渣をエタノール20 mlに溶かし、得られる溶液を0℃で冷却する。2 mlの体積のシクロプロピルアミンを加え、30分後において濾過および空気乾燥により所望の生成物を単離する。

【0143】

6-ブロモ-1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-クロロ-4-オキソキノリン-3-炭酸エチル

3-シクロプロピルアミノ-2-(5-ブロモ-2, 4-ジフロオロ-3-クロロ-ベンゾイル) アクリル酸エチル2.48 gをTHF 15 mlに溶かし、60%水素化ナトリウム0.27 g数回に分けてを加える。室温で1時間後、懸濁液を水100 mlに注ぎ込み、所望の生成物を濾過および空気乾燥により単離す

る。

【0144】

1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-クロロ-6-メチル-4-オキソキノリン-3-炭酸エチル

6-ブロモ-8-クロロ-1-シクロプロピル-7-フロオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート (100mg, 0.26mmol)、塩化リチウム (0.033g, 0.77mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.024g, 0.026mmol)、テトラメチルスズ (0.093g, 0.52mmol)、およびブチル化ヒドロキシトルエン (2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール-BHT) 5mgをジメチルホルムアミド (DMF) 8ml中で混合し、18時間加熱する。次いで溶媒を真空で除去する。残渣をヘキサンで粉碎し、次いでクロロホルム中の1%メタノールを用いてシリカ上でクロマトグラフすると、所望の生成物を得る。

【0145】

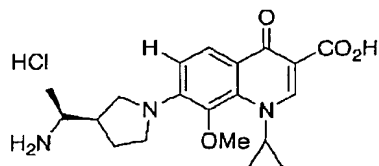
以下は、スキームIIで示した本対象発明の8-メトキシおよび8-クロロキノロン類の一般合成の実施例である。最後の2つの工程は、異なるアミンを用いることよりR7において異なってもよい。

【0146】

(実施例G)

【0147】

【化20】



【0148】

3-メトキシ-2-4-ジフロオロ塩化ベンゾイル

3-メトキシ-2-4-ジフロオロ安息香酸 43.9gをジクロロメタン 30

0 ml に懸濁し、塩化オキサリル 25 ml を加え、続いて 4 滴の乾燥 DMF を加える。混合物を室温で 6 時間攪拌し、溶媒を蒸発乾固により除去すると、所望の生成物を得る。

【0149】

2, 4-ジフロオロ-3-メトキシ-ベンゾイル酢酸エチル

マロン酸モノエチル 26.4 g を THF 700 ml に溶かす。溶液を -50°C で冷却し、温度を -50°C 以下に保ったまま 2.5 M の n-ブチルリチウム 160 ml を加える。温度を最初 0°C まで上げ、 -50°C まで冷却し戻す。温度を -50°C 以下に保ったまま、3-メトキシ-2-4-ジフロオロ塩化ベンゾイル 20.6 g を加え、次いで反応混合物を室温まで暖める。pH が酸性になるまで塩酸を加える。有機層を重炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥し、溶媒を蒸発乾固することにより、所望の生成物を得る。

【0150】

3-シクロプロピルアミノ-2-(2, 4-ジフロオロ-3-メトキシ-ベンゾイル) アクリル酸エチル

無水酢酸 50 ml およびオルトギ酸トリエチル 50 ml の混合物に 2, 4-ジフロオロ-3-メトキシ-ベンゾイル酢酸エチル 52.94 g を加える。混合物を 2 時間還流し、次いで室温まで冷却する。過剰の試薬を蒸発乾固により除去すると増粘な油が得られ、これを 150 ml エタノールに溶かす。次いで、温度約 20°C に保ったまま、シクロプロピルアミン 17.1 g を加える。濾過および空気乾燥により、所望の生成物を単離する。

【0151】

1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-メトキシ-4-オキソーキノリン-3-炭酸エチル

3-シクロプロピルアミノ-2-(2, 4-ジフロオロ-3-メトキシ-ベンゾイル) アクリル酸エチル 30.3 g を乾燥 THF 230 ml に加える。温度を 40°C 以下に保ったまま、油中の 60% 水素化ナトリウム 4.1 g を数回に分けて加える。溶液を室温で 2 時間攪拌し、次いで水 1.5 L に注ぎ込む。濾過および空気乾燥により、所望の生成物を単離する。

【0152】

1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-メトキシ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸

1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-メトキシ-4-オキソ-キノリン-3-炭酸エチル 28.6 g と、酢酸、水、硫酸 (8/6/1) の混合物 300 ml とを、2 時間還流する。反応混合物を 0℃ で冷却し、所望の生成物を濾過により回収する。

【0153】

1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-メトキシ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸ニフッ化ホウ素複合体

1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-メトキシ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸 1.0 g を THF 10 ml に溶かし、三フッ化ホウ素エーテラート 1.76 ml を加える。混合物を 60℃ で 2 時間攪拌し、次いで室温まで冷却する。濾過および空気乾燥により、所望の生成物を回収する。

【0154】

7-[(3R)-(1S-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-8-メトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸

1-シクロプロピル-1, 4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-メトキシ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸ニフッ化ホウ素複合体 0.1 g をアセトニトリル 2 ml に溶かし；次いで、ジイソプロピルエチルアミン 0.16 ml および 3R-(1S-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)ピロリジン 0.08 g を加える。混合物を 60℃ で 24 時間攪拌し、次いで溶媒を蒸発乾固により除去する。残渣をエタノール 5 ml およびトリエチルアミン 2 ml に溶かす。溶液を 80℃ で 4 時間攪拌し、次いで蒸発乾固する。所望の化合物をカラムクロマトグラフィーにより単離する。

【0155】

7-[(3R)-(1S-アミノエチル)-1-ピロリジニル]-1-シクロ

プロピル-8-メトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

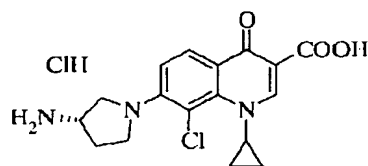
7-[(3R)-(1S-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-8-メトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸54mgをエタノール2mlおよび濃塩酸0.5mlに溶かす。室温で30分後、混合物を冷浴中で冷却した後、所望の化合物を濾過により回収する。

【0156】

(実施例H)

【0157】

【化21】



【0158】

3-クロロ-2, 4-ジフロオロ塩化ベンゾイル

3-クロロ-2, 4-ジフロオロ安息香酸6.0gをジクロロメタン20mlに懸濁する。次いで、塩化オキサリル2.99mlおよびDMF2滴を加える。懸濁液を室温で一晩攪拌し、溶媒を蒸発乾固した後、所望の生成物を回収する。

【0159】

2, 4-ジフロオロ-3-クロロベンゾイル酢酸エチル

マグネシウム0.728gをエタノール5mlに懸濁し、四塩化炭素0.1mlを加える。エタノール20ml中のマロン酸ジエチル4.6mlの溶液を加え、マグネシウムが完全に溶解するまで、反応物を60℃で攪拌する。次いで、3-クロロ-2, 4-ジフロオロ塩化ベンゾイル6.1gを加え、反応物を一晩攪拌する。溶媒を蒸発乾固した後、残渣で塩酸で処理し、有機物を酢酸エチルにより抽出する。溶媒を蒸発乾固した後、残渣を水50mlに懸濁し、PTSA100mgを加える。懸濁液を4時間還流し、次いで室温まで冷却する。所望の化合

物を酢酸エチルで抽出し、溶媒を蒸発乾固することにより回収する。

【0160】

3-シクロプロピルアミノ-2-(2,4-ジフロオロ-3-クロロ-ベンゾイル)アクリル酸エチル

オルトギ酸トリエチル7.03mlおよび無水酢酸6.65mlの混合物に、2,4-ジフロオロ-3-クロロ-ベンゾイル酢酸エチル7.6gを加える。溶液を4時間還流し、過剰の試薬を蒸発乾固により除去する。残留した増粘な油をエタノール10mlおよびジエチルエーテル2mlの混合物に溶かし、冷浴中で冷却する。次いで、シクロプロピルアミン(1.3ml)を加える。室温で30分間後、所望の生成物を濾過により単離する。

【0161】

1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-クロロ-4-オキソキノリン-3-炭酸エチル

3-シクロプロピルアミノ-2-(2,4-ジフロオロ-3-クロロベンゾイル)アクリル酸エチル2.8gをTHF25mlに溶かし、60%水素化ナトリウム0.37gを数回に分けて加える。30分間後、溶媒を蒸発乾固し、残渣を酢酸エチルに再溶解し、水で洗浄する。溶媒を除去することにより所望の生成物を回収する。

【0162】

1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-クロロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-クロロ-4-オキソキノリン-3-炭酸エチル1.93gを酢酸、水、および硫酸(8/6/1)の混合物30mlに溶かす。混合物を3時間還流し、室温まで冷却する。濾過および空気乾燥により、所望の化合物を回収する。

【0163】

7-[(3R) - (1S-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル) -1-ピロリジニル] -1-シクロプロピル-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

【 0 1 6 4 】

【 0 1 6 5 】

【 0 1 6 6 】

CC1(CCN1C2=CC=C3C(=C2)C(=O)N(C3C(=O)O)C4CC4)C5=CC=C(C=C5)OC

7-〔3R-(1S-メチルアミノエチル)-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸メタンシルホネート

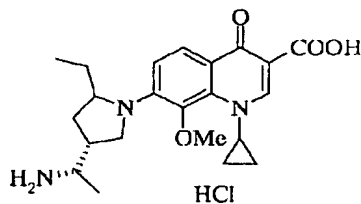
1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸ニフッ化ホウ素エステル 1.775 g をジメチルホルムアミド 12 ml に溶かし; 次いでトリエチルアミン 3.35 ml および 3R-(1S-メチルアミノエチル)-1-ピロリジン 1.050 g を加える。混合物を 50℃ で 18 時間攪拌し、溶媒を蒸発乾固により除去する。残渣をエタノール 20 ml およびトリエチルアミン 7 ml に再溶解する。溶液を 80℃ で 24 時間還流し、次いで蒸発乾固する。所望の物質をイソプロパノールおよびメタノールからの再結晶により単離する。この物質をエタノール 15 ml に懸濁し、ゆっくりと暖める。懸濁液をメタンスルホン酸 0.3 ml で処理し、室温で 2 時間攪拌する。混合物を冷浴中で冷却して、所望の化合物を濾過により回収する。

【0168】

(実施例 K)

【0169】

【化23】



【0170】

1-ベンジル-4R-(1S-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-2-ピロリジノン

水素化ナトリウム（鉱油中 60% 分散物、1.06 g、26.4 mmol）を DMF に懸濁する。4R-(1S-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-2-ピロリジノン（5.04 g、22.0 mmol）を溶液として DMF 中で 5 分間にわたって加える。溶液を 1 時間攪拌し、その後、臭化ベンジル（3.76 g、22.0 mmol）を加え、溶液を一晩攪拌する。DMF を減圧下で除去し、残留固体を水および酢酸エチル間で分配させる。有機層を除去し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出する。有機層を合わせ、食塩水で 1 回洗浄し、硫酸ナトリ

ウムで乾燥し、蒸発乾固すると、白色固体が生成する。

【0171】

1-ベンジル-4R-(1S-アミノエチル)-2-ピロリジノン

1-ベンジル-4R-(1S-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-2-ピロリジノン (6.57 g、20.6 mmol) を無水エタノール 40 ml に溶かし、12NのHCl 110 ml を攪拌しながら加える。溶液を2時間攪拌し、その際に溶液水酸化アンモニウムを加えることにより溶液のpH 12より大きくする。溶液をジクロロメタン 300 ml で3回抽出する。有機部を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固すると、琥珀油が生成する。

【0172】

1-ベンジル-4-(2', 2', 5', 5'-テトラメチル-2', 5'-ジシラ-1'-アザシクロペンチル)エチル-2-ピロリジノン

1-ベンジル-4R-(1S-アミノエチル)-2-ピロリジノン (2.47 g、11.3 mmol) をジクロロメタン 25 ml およびジイソプロピルエチルアミン 12 ml に溶かす。ビス(クロロジメチルシリル)エタン (4.88 g、22.6 mmol) を加え、反応物をアルゴン下で3時間攪拌する。反応物を、飽和塩化アンモニウムを加えることによりクエンチし、水で2回洗浄する。ジクロロメタンを除去し、残渣をエーテルに再溶解し、いかなる固体も濾過して取り除く。エーテルを真空で除去すると、赤褐色油が生成する。

【0173】

4-ベンジル-6-(2', 2', 5', 5'-テトラメチル-2', 5'-ジシラ-1'-アザシクロペンチル)エチル-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン

THF 160 ml と THF (38.0 mmol) 中の 1M 臭化エチルマグネシウム 38 ml との混合物を -70℃ とする。チタンイソプロポキシド (4.85 g、17.1 mmol) をすばやく加え、溶液がオレンジ色に変化する。2分後、THF 中の 1-ベンジル-4-(2', 2', 5', 5'-テトラメチル-2', 5'-ジシラ-1'-アザシクロペンチル)エチル-2-ピロリジノン (3.85 g、10.7 mmol) を滴下して加える。得られる混合物を -70℃ で

15分間攪拌し、次いで2時間室温に暖める。半飽和塩化アンモニウム200mlを加えることにより反応物をクエンチし、得られるスラリーを濾過する。濾液をエーテル150mlで3回抽出する。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固すると、淡黄色の油が生成する。

【0174】

4-ベンジル-6R-(1S-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン

4-ベンジル-6-(2', 2', 5', 5'-テトラメチル-2', 5'-ジシラ-1'-アザシクロペンチル)エチル-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン(0.89g、2.4mmol)を無水エタノール10mlおよび水酢酸5mlに溶かす。1時間攪拌した後、溶媒を真空で除去し、試料をエタノールに再溶解し、重炭酸ジ-tert-ブチル(1.05g、4.8mmol)およびトリエチルアミン(0.49g、4.8mmol)で処理する。混合物を一晩攪拌する。溶媒および過剰のトリエチルアミンを蒸発乾固して取り除き、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(3:2 ヘキサン/酢酸エチル v/v)にかけ、所望の化合物を得る。

【0175】

3R-(1S-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-5-エチルピロリジン

4-ベンジル-6R-(1S-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン(0.31g、0.9mmol)を5mlメタノールに溶かし、水酸化パラジウム-炭素(0.10g)およびパラジウム-活性炭素(0.05g)と混合する。混合物を44psiでの水素雰囲気下におき、一晩振とうする。次いで、溶液を濾過して触媒を除去し、濾液を濃縮すると、3-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル-5-エチルピロリジンが透明な油として生成する。

【0176】

7-[3R-(1S-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-5-エチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メト

キシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、ニフツ化ホウ素エステル

3R-(1S-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-5-エチルピロリジン(0.17g、0.7mmol)をDMFに溶かし、1-シクロプロピル-7-フロオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、ニフツ化ホウ素エステル(0.13g、0.4mmol)およびトリエチルアミンの存在下で反応が完了するまで40℃で数時間攪拌する。溶媒を真空で除去し、残渣を水で粉砕すると、目的化合物が固形物として生成する。

【0177】

7-[3R-(1S-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-5-エチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

7-[3R-(1S-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-5-エチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、ニフツ化ホウ素エステル(0.20g、0.4mmol)を、1:1エタノール/トリエチルアミンの溶液中で、ボロネートエステルの除去が完了するまで数時間攪拌する。溶媒を真空で蒸発乾固し、残渣を水で粉砕すると、所望の生成物が生成する。

【0178】

7-[3R-(1S-アミノエチル)-5-エチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸塩酸塩

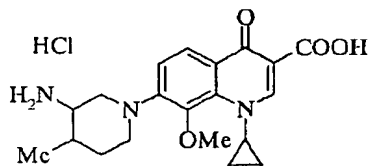
7-[3R-(1S-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-5-エチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(0.18g、0.4mmol)をエタノール/濃HClの1:1混合物中で反応が終了するまで攪拌する。溶媒を真空で除去し、残渣をエタノールから再結晶により精製する。

【0179】

(実施例L)

【0180】

【化24】



【0181】

3-アミノ-4-メチルピペリジン

3-ニトロ-4-メチルピリジン 5.0 g、酸化ルテニウム 0.5 g、ロジウム-アルミナ 0.5 g、および酸化白金 0.5 g をアンモニア溶液 20 ml およびメタノール 10 ml に懸濁する。混合物を高温および高圧水素ガスにさらす。水溶液ワークアップにより所望の生成物が得られる。

【0182】

7-[3-アミノ-4-メチルピペリジニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸ニフッ化ホウ素複合体

1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸ニフッ化ホウ素複合体 2.62 g および 3-アミノ-4-メチルピペリジン 1.38 g をジメチルホルムアミド 48.0 ml およびトリエチルアミン 4.50 ml に溶解する。室温で一晩後、溶液を蒸発乾固する。所望の生成物を再結晶により単離する。

【0183】

7-[3-アミノ-4-メチルピペリジニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

7-[3-アミノ-4-メチルピペリジニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸ニフッ化ホウ素複合体 0.263 g をエタノール 6 ml に溶かし、トリエチルアミン 1.75 ml を加える。溶液を2時間加熱還流し、次いで室温まで冷却する。溶液を蒸発乾固し、所望の生成物を再結晶により単離する。

【0184】

7-[3-アミノ-4-メチルピペリジニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

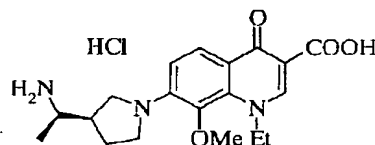
7-[3-アミノ-4-メチルピペリジニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 0.20 g をエタノール 1.0 ml に懸濁する。pH を塩化水素で 2 に調整し、溶媒を蒸発乾固した後に、所望の生成物を得る。

【0185】

(実施例M)

【0186】

【化25】



【0187】

の調製：

2-(2,4-ジフロオロ-3-メトキシベンゾイル)-3-エチルアミノアクリル酸エチル

無水酢酸 3.7 ml およびオルトギ酸トリエチル (26 mmol) 4.3 ml の混合物に、2,4-ジフロオロ-3-メトキシベンゾイル酢酸エチル (16 mmol) 4.15 g を加える。混合物を 4 時間還流し、室温まで冷却し、過剰の試薬を減圧下で除去することにより、増粘な油が得られる。生成物をさらに精製することなく用いて無水エタノール 12 ml に溶解する。次いで、エチルアミン (THF 中 2.0 M 溶液) 8 ml を 0℃ で加え、一晩室温で攪拌する。所望の生成物を濾過により単離し、冷エタノールで洗浄する。

【0188】

1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリン炭酸エチル

2-(2,4-ジフロオロ-3-メトキシ)-3-エチルアミノアクリル酸エ

チル (1.75 g、5.6 mmol) を窒素雰囲気下で無水THFに加える。混合物を冷浴中で0℃まで冷却する。反応温度を10℃以下に保ちながら、水素化ナトリウム (335 mg、8.3 mmol) を2分間にわたり数回に分けて加える。反応物を室温まで暖め、さらに50分間攪拌し、0℃まで冷却する。水を注意深く加えて反応物をクエンチし、これをジクロロメタンで抽出する。有機層を食塩水で2回洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、所望の化合物を固体として得る。

【0189】

1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリン炭酸エチル (1.37 g、4.7 mmol) を酢酸：水：硫酸 (8：6：1) の混合物に懸濁する。混合物を3時間還流し、次いで室温まで冷却する。結晶を濾過し、冷水でゆすぐ。

【0190】

1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、ニフッ化ホウ素エステル

無水THF (10 ml) に溶解した1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (985 mg、3.7 mmol) に、三フッ化ホウ素エーテラート (940 ml、7.4 mmol) を加える。混合物を65℃で4時間加熱し、室温で一晩冷却する。濾過した結晶をヘキサンで洗浄して、所望の生成物を得る。

【0191】

7-[3R-(1S-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-1-ピロリジニル]-1-エチル-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸ニフッ化ホウ素エステル (0.17 g、0.5 mmol)、3R-(1S-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-ピロリジ

ン (0.11g、0.5mmol)、およびトリエチルアミン (0.3ml、2.0mmol) をDMF 5ml に溶解する。混合物を60℃で24時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去する。濾過から得られる固体を少量の水で洗浄し、トリエチルアミン1mlを含むメタノール5mlに再溶解する。溶液を70℃で6時間加熱し、次いで蒸発乾固すると、所望の生成物を得る。

【0192】

7-[3R-(1S-アミノエチル)-1-ピロリジニル]-1-エチル-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸塩酸塩

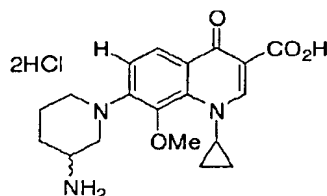
7-[3R-(1S-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-1-ピロリジニル]-1-エチル-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 110mg をエタノール2ml および濃塩酸2ml に溶かす。室温で2時間後、溶媒を蒸発乾固してエタノール中で再結晶した後に固体が得られる。

【0193】

(実施例N)

【0194】

【化26】



【0195】

7-[3-アミノピペリジニル]-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸ニフッ化ホウ素複合体

1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-7-フロオロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸ニフッ化ホウ素複合体 2.62g および 3-アミノピペリジン二塩酸塩 2.08g を、ジメチルホルムアミド 48.0ml およびトリエチルアミン 4.50ml 中で混合する。一晩室温で攪拌した後、溶液を冷却して濾過すると、所望の生成物を得る。

【0196】

7- [3-アミノピペリジニル] - 1-シクロプロピル- 1, 4-ジヒドロ-
8-メトキシ- 4-オキソ-キノリン- 3-カルボン酸

7- [3-アミノピペリジニル] - 1-シクロプロピル- 1, 4-ジヒドロ-
8-メトキシ- 4-オキソ-キノリン- 3-カルボン酸ニフッ化ホウ素複合体0.
253 gをエタノール6 mlに溶かし、トリエチルアミン1. 75 mlを加え
る。溶液を2時間加熱還流し、混合物を減圧下で蒸発乾固する。所望の生成物を
再結晶により単離する。

単離する。

【0197】

7- [3-アミノピペリジニル] - 1-シクロプロピル- 1, 4-ジヒドロ-
8-メトキシ- 4-オキソ-キノリン- 3-カルボン酸二塩酸塩

7- [3-アミノピペリジニル] - 1-シクロプロピル- 1, 4-ジヒドロ-
8-メトキシ- 4-オキソ-キノリン- 3-カルボン酸0. 19 gをエタノール
1. 0 mlに懸濁する。塩水水素を加えることにより溶液のpHを2に調整する
。溶媒を蒸発乾固することにより、所望の生成物が得られる。

【0198】

(本発明の組成物)

本発明の組成物は、

(a) 安全かつ有効な量の本発明化合物

(b) 薬剤学的に許容され得る賦形剤 (e x c i p i e n t)

を含む。さらに本発明の組成物は、本発明と相乗作用的に (s y n e r g y s t
i c a l l y) 作用してもよいし作用しなくてもよい、その他の抗菌剤または活
性成分を含んでもよい。

【0199】

キノロン類の「安全かつ有効な量」は、本発明の方法で用いた場合に、合理的
な利益と危険性の比に比例して、不都合な副作用 (毒性、刺激、およびアレルギー
-反応など) がなく、宿主中の治療する感染部位で微生物の増殖を阻害するのに
有効な量をいう。特定の「安全かつ有効な量」は、治療する特定の状態、患者の

身体的状態、治療の持続時間、併用治療の性質（もし併用治療するならば）、使用する特定の剤形（dosage form）、使用する賦形剤、その中のキノロン類の安定性、および組成物にとって望ましい投与用量の計画などの要因によって変わってもよい。

【0200】

本発明の組成物は、単位剤形で与えるのが好ましい。本明細書で用いる「単位剤形（unit dosage form）」は、良好な医療の実施にしたがい、1回の投与用量においてヒトまたは下等動物の対象に投与するのに適しているキノロン類の量を含む本発明の組成物である。これらの組成物は、好ましくは約30mgから、より好ましくは約50mgから、さらにより好ましくは約100mgから、好ましくは約20,000mgまで、より好ましくは約7,000mgまで、さらにより好ましくは約1,000mgまで、最も好ましくは約500mgまでのキノロン類を含む。

【0201】

本発明の組成物は、（例えば）経口、直腸、局所または非経口投与に適している種々の形態のいずれであってもよい。所望する特定の投与経路により、当該技術分野で周知な種々の薬剤学的に許容され得る賦形剤を用いることができる。これには、固体もしくは液体フィラー、希釈剤、ヒドロトロップ、表面活性剤、およびカプセル化物質が含まれる。キノロン類の抗微生物活性を実質的に妨げない、最適な薬剤学的に許容され得る活性な物質も含んでいてもよい。キノロン類と併用する賦形剤の量は、キノロン類の単位用量あたり、投与用物質の実際的な量を与えるのに十分なものである。本発明の方法に有用な剤形を製造するための技術と組成物は、以下のリファレンス：Modern Pharmaceuticals, 7巻, 9章および10章（Banker & Rhodes, editors, 1979）；Liebermanら, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets（1981）；およびAnsel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 第2版（1976）に記述されており、その内容をすべて引用により本明細書中に取り入れる。

【0202】

具体的には、全身投与のための薬剤学的に許容され得る賦形剤には、糖、スターチ、セルロースとその誘導体、麦芽、ゼラチン、タルク、硫酸カルシウム、植物油、合成油、ポリオール、アルギン酸、リン酸バッファー液剤、乳化剤、等張化整理食塩水、および無バイロジェン水が含まれる。好ましい非経口投与用の賦形剤には、プロピレングリコール、オレイン酸エチル、ピロリドン、エタノール、およびゴマ油が含まれる。好ましくは、非経口投与用の組成物中の薬剤学的に許容され得る賦形剤には、全組成物に対し少なくとも約90質量%が含まれる。

【0203】

さらに、注射用の投与用量は、乾燥形態または凍結乾燥形態で調製してもよい。そのような形態は、剤形の調製に依存して、水溶液または生理食塩水溶液で再形成することができる。そのような形態は、取り扱いを容易にするために各投与用量としてまたは多数の投与用量としてパッケージすることができる。乾燥形態または凍結乾燥形態を用いる場合、再形成された剤形は等張であって、生理学的に適合したpHであることが好ましい。

【0204】

錠剤、カプセル剤、顆粒剤、およびバルク粉末剤などの固形物形態を含む、種々の経口用剤形を用いることができる。これらの経口用形態は、安全かつ有効な量のキノロン類を、通常少なくとも約5%、好ましくは約25%～約50%含む。錠剤は、適当な結合剤、潤滑剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、着香剤、フロー誘発剤 (flow-inducing agent)、および溶融剤を含み、圧縮、錠剤微粒化 (tablet triturates)、腸溶コーティング、糖衣、フィルムコーティング、または多重圧縮することができる。液体経口剤形には、当業者に周知である適当な溶媒、防腐剤、乳化剤、沈澱防止剤、希釈剤、甘味料、溶融剤、着色剤および着香剤を含む、液剤、乳剤、懸濁剤、非発泡性顆粒剤から再形成された液剤および／または懸濁剤、ならびに発泡性顆粒剤から再形成された発泡性調製品が含まれる。経口投与に好ましい賦形剤には、ゼラチン、プロピレングリコール、綿実油およびゴマ油が含まれる。

【0205】

本発明の組成物は、局所的に、すなわち、対象の表皮組織または上皮組織上に該組成物を直接に塗りまたは広げることにより、対象に投与することができる。このような化合物には、例えば、ローション剤、クリーム剤、液剤、ゲル剤、および固形剤が含まれる。これらの局所用の組成物には好ましくは安全かつ有効な量のキノロン類を通常少なくとも約0.1%、好ましくは約1%～約5%含む。局所投与に適した賦形剤は、連続膜として皮膚上に残留させて発汗または水中に浸すことによる除去に耐性であることが好ましい。一般に、賦形剤は本質的に有機であり、その中にキノロン類を分散し溶解することができる。賦形剤には、薬学的に許容され得る緩和剤、乳化剤、増粘剤、および液剤などを含んでいてもよく、これらは当業者に周知である。

【0206】

(本化合物の使用方法)

本発明は、安全かつ有効な量のキノロン類を対象に投与することにより、ヒトまたはその他の動物対象における感染症障害を治療し予防する方法も提供する。本明細書中で用いる「感染症障害」とは、微生物の感染の存在により特徴づけられるいずれの障害をもいう。本発明の好ましい方法は、バクテリア感染の治療用である。このような感染症障害には、(例えば)中枢神経系感染症、外耳感染症、中耳の感染症(急性中耳炎など)、頭蓋静脈洞の感染症、眼感染症、口腔の感染症(菌、ガム質、および粘膜の感染症)、上気道感染症、下気道感染症が含まれ、肺炎、尿生殖器の感染症、胃腸管の感染症、婦人科学感染症(gynecological infections)、敗血症、腹膜炎、骨および関節の感染症、皮膚および皮膚構造の感染症、微生物心内膜炎、やけど、外科の抗菌剤による予防、ならびに術後患者または免疫抑制患者(癌化学療法を受けている患者または器官移植患者など)での抗菌剤による予防を含む。

【0207】

本発明のキノロン誘導体および組成物は、局所的に投与することもできるし、全身投与することもできる。全身投与には、キノロン類を体の組織に導入する任意の方法、例えば、髄腔内、硬膜外、筋肉内、経皮、静脈内、腹腔内、皮下、舌下、直腸、および経口投与が含まれる。投与する抗微生物剤の特定の投与用量と

治療の期間は互いに依存している。投与用量および治療計画は、使用する特定のキノロン類、使用するキノロン類に対する感染生物の抵抗性パターン、感染部位における最小阻害濃度に達するキノロン類の能力、およびその他の感染症（もしあれば）の質と程度、対象の個人の特性（体重など）、治療計画へのコンプライアンス、患者の年齢および健康、ならびに治療のあらゆる副作用の存在と危篤性などの要因にも依存する。

【0208】

一般にヒト成人では（体重約70キログラム）、1日に、約75mgから、より好ましくは約200mgから、最も好ましくは約500mgから、約30、000mgまで、より好ましくは約10、000mgまで、最も好ましくは約3、500mgまでのキノロン類を投与する。治療計画は、好ましくは約1日、好ましくは約3日から、約56日まで、好ましくは約20日まで、継続して延長をする。予防計画（免疫無防備状態の患者において日和見感染を回避することなど）は、良好な医療の実施にしたがって、6ヶ月またはそれ以上延長してもよい。

【0209】

非経口投与の好ましい方法は静脈内注射によるものである。当該技術分野で知られ実施されているように、非経口投与用のすべての製剤は無菌でなければならない。哺乳類、特にヒト（体重約70キログラムであると仮定する）では、個々の投与用量は約100mg、好ましくは約500mgから、約7、000mgまで、より好ましくは約3、500mgまでが許容される。

【0210】

ある場合、一般的には全身感染症の場合や免疫無防備状態の患者の場合には、本発明を静脈内投与してもよい。剤形は一般に等張であって生理学的pHである。投与用量は患者やその状態の危篤性、およびその他の一般に考慮すべきパラメータに依存することとなる。そのような用量の決定は、本出願で提示した指針を用いれば当業者の実施能力の範囲内である。

【0211】

全身投与の好ましい方法は経口投与である。個々の用量は、約20mgから、より好ましくは約100mgから、約2、500mgまで、より好ましくは約5

00mgまでである。

【0212】

局所投与を用いてキノロン類を全身に送ることもできるし、あるいは局所の感染症を治療することもできる。局所投与するキノロン類の量は、皮膚の感受性、治療する組織の種類および場所、投与する組成物および賦形剤（もしあれば）、投与する特定のキノロン類、ならびに治療する特定の障害および全身の（局所と区別する）効果の所望程度などの要因に依存する。

【0213】

以下の非限定的な実施例は、本発明の化合物、組成物、方法、および使用を示す。

【0214】

組成物実施例P

本発明による経口投与用錠剤組成物は、以下のものを含有して製造される：

<u>成分</u>	<u>量</u>
実施例15の化合物	150mg
ラクトース	120mg
トウモロコシスターチ	70mg
タルク	4mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

式1の構造を有するその他の化合物を用いても実質的に同様の結果が得られる。

【0215】

組成物実施例Q

本発明による活性成分200mgを含有する経口投与用のカプセル剤は以下のものを含有して製造される：

<u>成分</u>	<u>量 (%w/w)</u>
実施例18の化合物	15%
含水ラクトース	43%
微結晶セルロース	33%

クロスポビドン 3.3%

ステアリン酸マグネシウム 5.7%

式1の構造を有するその他の化合物を用いても実質的に同様の結果が得られる

。

【0216】

組成物実施例R

本発明による生理食塩水をベースとした経口投与用組成物は以下のものを含有して製造される：

成分	量 (% w/w)
実施例63の化合物	10%
生理食塩水	90%

式1の構造を有するその他の化合物を用いても実質的に同様の結果が得られる

。

【0217】

組成物実施例S

本発明による局所投与用の鼻内組成物は以下のものを含有して製造される：

成分	組成物 (% w/v)
実施例24の化合物	0.20
塩化ベンザルコニウム	0.02
EDTA	0.05
グリセリン	2.0
PEG1450	2.0
芳香剤	0.075
精製水	q. s.

式1の構造を有するその他の化合物を用いても実質的に同様の結果が得られる

。

【0218】

組成物実施例T

本発明による吸入エアゾル組成物は以下のものを含有して製造される：

<u>成分</u>	<u>組成物</u> (%w / v)
実施例 84 の化合物	5. 0
アスコルビン酸	0. 1
メントール	0. 1
ナトリウムサッカリン	0. 2
噴射剤 (F 1 2, F 1 1 4)	q. s.

式 1 の構造を有する化合物を用いて実質的に同様の結果が得られる。

【0219】

組成物実施例 U

本発明による局所眼用組成物は以下のものを含有して製造される：

<u>成分</u>	<u>組成物</u> (%w / v)
実施例 47 の化合物	0. 1 0
塩化ベンザルコニウム	0. 0 1
EDTA	0. 0 5
ヒドロキシエチルセルロース	0. 5
酢酸	0. 2 0
メタ重亜硫酸ナトリウム	0. 1 0
塩化ナトリウム (0. 9 %)	q. s.

式 1 の構造を有するその他の化合物を用いても実質的に同様の結果が得られる。

。

【0220】

組成物実施例 V

本発明による非経口投与用の抗微生物剤組成物は以下のものを含有して製造される：

<u>成分</u>	<u>量</u>
実施例 93 の化合物	3 0 m g / m l 賦形剤
<u>賦形剤</u> ：	
レシチンを含む 5 0 m m リン酸	0. 4 8 %
バッファー p H 5 バッファー	

カルボキシメチルセルロース	0.53
ポビドン	0.50
メチルパラベン	0.11
プロピルパラベン	0.011

【0221】

上記の成分を混合して懸濁剤を形成する。約2.0mlのこの懸濁剤を、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) による下気道感染症を患っているヒト対象に筋肉内注射により全身投与する。この用量を1日に2回、約14日繰り返す。4日後、疾患の症状が治まるが、このことは病原体が実質的に撲滅されたことを示している。式1の構造を有するその他の化合物を用いても実質的に同様の結果が得られる。

【0222】

組成物実施例W

本発明による腸溶コーティングした経口投与用の抗微生物剤組成物は以下のコア錠剤を含有して製造される：

成分	量 (mg)
実施例17の化合物	350.0
麦芽デキストリン	30.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0
微晶質セルロース	100.0
コロイド状二酸化ケイ素	2.5
ポビドン	12.5

【0223】

成分を混合してバルク混合物とする。圧縮錠剤は当該技術分野で知られている錠剤化方法を用いて形成する。次いで錠剤をイソプロパノール／アセトン中のメタクリル酸／メタクリル酸エステルポリマーでコーティングする。大腸菌 (*Escherichia coli*) による尿路感染症を有するヒト対象に2つの錠剤を8時間毎に4日間経口投与する。次いで疾患症状が治まるが、このことは病原体が実質的に撲滅されたことを示している。式1の構造を有するその他の化合

物を用いても実質的に同様の結果が得られる。

【0224】

本明細書に記述されるリファレンスの内容は引用により本明細書に取り入れる

。

【0225】

本対象発明の特定の実施態様を記述したが、本発明の真意および範囲を逸脱することなく本対象発明の種々の変更や改変をなすことが可能であることは当業者ならば容易に理解できるであろう。付属の特許請求の範囲には、本発明の範囲に含まれるそのような改変のすべてが含まれることを意図している。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 98/19138

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D401/04 A61K31/47		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	V. CECCHETTI ET AL.: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 39, no. 25, 1996, pages 4952-7, XP002087384 cited in the application see page 4953, scheme 1 and chart 1, compounds 6j and 6k see abstract	1,2,9,10
Y	EP 0 230 295 A (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 29 July 1987 see claims 1,2 & US 4 980 470 A cited in the application	1-7,9,10
Y	EP 0 237 955 A (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 23 September 1987 see claims 1,6	1-7,9,10
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 December 1998		Date of mailing of the international search report 04/01/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo.nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hass, C

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. l. Application No.
 PCT/US 98/19138

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	B. LEDOUSSAL ET AL.: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 1, 1992, pages 198-200, XP002087385 cited in the application see page 200, table II, especially compounds 5-8	1-7,9,10
A	EP 0 235 762 A (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 9 September 1987 see claims 1,7	1-7,9,10
A	EP 0 443 498 A (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 28 August 1991 see claims 1,8,12	1-7,9,10
A	EP 0 207 497 A (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 7 January 1987 see claims 1,3	1-7,9,10
A	EP 0 641 793 A (HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.) 8 March 1995 see claims 1,13,18	1-7,9,10
A	EP 0 342 675 A (CHUGAI SEIYAKU K.K.) 23 November 1989 see claims 1,12-14	1-7,9,10
A	EP 0 550 016 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 7 July 1993 see claims 1,8	1-7,9,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 98/19138

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 230295 A	29-07-1987	JP 8009597 B	31-01-1996
		JP 62252772 A	04-11-1987
		AU 6769087 A	23-07-1987
		CN 1021052 B	02-06-1993
		CY 2022 A	20-02-1998
		DE 3789878 D	30-06-1994
		DE 3789878 T	05-01-1995
		HK 79797 A	20-06-1997
		JP 2631640 B	16-07-1997
		JP 7304706 A	21-11-1995
		JP 2640441 B	13-08-1997
		JP 7304742 A	21-11-1995
		JP 2598737 B	09-04-1997
		JP 6092937 A	05-04-1987
		JP 6080640 A	22-03-1994
		KR 9407308 B	12-08-1994
		US 4980470 A	25-12-1990
		US 5043450 A	27-08-1991
EP 237955 A	23-09-1987	JP 62215572 A	22-09-1987
		AU 593373 B	22-02-1990
		AU 7002687 A	24-09-1987
		CA 1327198 A	22-02-1994
		CN 1019668 B	30-12-1992
		DE 3780329 A	20-08-1992
		KR 9409525 B	14-10-1994
		US 4894458 A	16-01-1990
EP 235762 A	09-09-1987	JP 62205060 A	09-09-1987
		AU 590055 B	26-10-1989
		AU 6959087 A	10-09-1987
		KR 9407305 B	12-08-1994
EP 443498 A	28-08-1991	AU 635390 B	18-03-1993
		AU 7120991 A	22-08-1991
		CA 2036516 A	20-08-1991
		CN 1054980 A	02-10-1991
		JP 4211077 A	03-08-1992
		KR 9615002 B	23-10-1996
EP 207497 A	07-01-1987	JP 62036377 A	17-02-1987
		CA 1289961 A	01-10-1991
		CN 1009830 B	03-10-1990
		DK 314386 A, B	04-01-1987
		FI 862822 A, B	04-01-1987
		PT 82903 B	27-05-1988
EP 641793 A	08-03-1995	AT 144508 T	15-11-1996
		AU 676729 B	20-03-1997
		AU 6487094 A	09-03-1995
		CA 2126118 A	28-02-1995
		CN 1117491 A	28-02-1996
		CZ 9401574 A	18-10-1995
		DE 69400791 D	28-11-1996
		DE 69400791 T	06-03-1997
		DK 641793 T	25-11-1996
		ES 2096413 T	01-03-1997
		FI 942976 A	28-02-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. J. Appl. No.

PCT/US 98/19138

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 641793 A		GR 3021715 T	28-02-1997
		HU 67259 A	28-03-1995
		JP 2673937 B	05-11-1997
		JP 7309864 A	28-11-1995
		NO 942309 A	28-02-1995
		NZ 260851 A	26-03-1996
		PL 304063 A	06-03-1995
		SG 52147 A	28-09-1998
		US 5547962 A	20-08-1996
		ZA 9404369 A	13-02-1995
EP 342675 A	23-11-1989	AT 117685 T	15-02-1995
		DE 68920773 D	09-03-1995
		DE 68920773 T	18-05-1995
		ES 2070142 T	01-06-1995
		HK 151295 A	29-09-1995
		JP 1904507 C	08-02-1995
		JP 3095177 A	19-04-1991
		KR 9400368 B	19-01-1994
EP 550016 A	07-07-1993	US 5051509 A	24-09-1991
		NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 215:56)		C 0 7 D 215:56)	
(C 0 7 D 401/04		(C 0 7 D 401/04	
207:09		207:09	
215:56)		215:56)	
(C 0 7 D 401/04		(C 0 7 D 401/04	
209:54		209:54	
215:56)		215:56)	
(C 0 7 D 401/04		(C 0 7 D 401/04	
211:56		211:56	
215:56)		215:56)	
(C 0 7 D 401/04		(C 0 7 D 401/04	
211:26		211:26	
211:20		211:20	
215:56)		215:56)	
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW		
(72)発明者	アルムステッド ジーイン キム アメリカ合衆国 45140 オハイオ州 ラ ブランド トレイル リッジ コート 6348		
(72)発明者	グレイ ジェフリー ライル アメリカ合衆国 45140 オハイオ州 ラ ブランド エンヤート ロード 11313		
(72)発明者	ヒュー シウファン エリック アメリカ合衆国 45242 オハイオ州 シ ンシナティー インディアンウッド ドラ イブ 10678		
Fターム(参考)	4C063 AA01 CC14 DD02 DD03 DD10 EE01 4C086 AA01 AA02 AA03 BC29 GA12 MA01 NA14 ZB32 ZB35		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.